

**VERLAUF
DER ALKALISCHEN
SERUMPHOSPHATASE
WÄHREND DER HOCHDOSIERTEN
ÖSTROGENTHERAPIE
BEI HOCHWÜCHSIGEN MÄDCHEN**

Grazyna Oberleitner

Aus der Kinderklinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Hans-Beat Hadorn

**VERLAUF DER ALKALISCHEN SERUMPHOSPHATASE
WÄHREND DER HOCHDOSIERTEN ÖSTROGENTHERAPIE
BEI HOCHWÜCHSIGEN MÄDCHEN**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Grazyna Oberleitner
aus
Gröbenzell
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. Dietrich Knorr

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. Hans-Beat Hadorn

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.10.86

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. EINLEITUNG	1
1. Endokrinologische Steuerung des Körperwachstums in der Kindheit und in der Pubertät	1
2. Prinzip der Hochwuchsbehandlung	2
3. Alkalische Phosphatase	4
3.1. Definition, Funktion und Lokalisation der Alkalischen Phosphatase	4
3.2. Bedeutung der Alkalischen Phosphatase für die Entwicklung und das Wachstum des Knochengewebes	5
3.3. Altersabhängigkeit der Alkalischen Phosphatase	8
3.4. Diagnostische Anwendung der Alkalischen Phosphatase	12
3.5. Bisheriger Wissensstand über den Einfluß der hochdosierten Östrogene auf den Spiegel der Alkalischen Phosphatase bei Mädchen	13
II. ZIELE DER VORLIEGENDEN ARBEIT	16
III. MATERIAL UND METHODE	18
1. Patientengut	18
2. Behandlungsmethode	19
3. Meßmethode der Alkalischen Phosphatase	21
4. Auswertung der Ergebnisse	22

IV.	ERGEBNISSE	24
1.	Verlauf der Alkalischen Phosphatase während der hormonellen Großwuchstherapie bei Mädchen	24
1.1.	Verlauf der absoluten AP-Werte während der hormonellen Großwuchstherapie bei Mädchen	24
1.2.	Verlauf der relativen AP-Werte während der Großwuchsbehandlung	31
1.3.	Vergleich des Verlaufes der Alkalischen Phosphatase während der hormonellen Hochwuchsbehandlung mit dem physiologischen Altersverlauf des Enzyms bei Mädchen	37
2.	Serumspiegel der Alkalischen Phosphatase während der Hochwuchstherapie bei Mädchen als Hinweis für den Zeitpunkt des Therapieabschlusses	40
3.	Verhalten der Alkalischen Phosphatase nach dem Abbruch der hormonellen Großwuchstherapie bei Mädchen	43
4.	Nebenbefunde	46
4.1.	Höhe der AP-Spiegeln bei großwüchsigen Mädchen	46
4.2.	Einfluß der hochdosierten Hormontherapie auf die Körpergröße, Knochenalter und Leberwerte	46
4.4.	Bestimmung des Knochenalters während der Großwuchsbehandlung	47
V.	DISKUSSION	49

VI.	PRAKTISCHE ANWENDUNG DER ERGEBNISSE DER VORLIEGENDEN ARBEIT	51
1.	Alkalische Phosphatase als Abschlußkriterium der Hochwuchstherapie bei Mädchen	51
2.	Reduzierung der Röntgenuntersuchungen der Hand während der hormonellen Hochwuchsbehandlung bei Mädchen	51
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	54
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	56

ABKÜRZUNGEN:

T_A	= Therapieanfang
T_E	= Therapieende
T_D	= Therapiedauer (Monate) (gesamt)
T_X	= aktuelle Therapiedauer (Monate)
$T_X(\%)$	= aktuelle relative Therapiedauer = $\frac{T_X(\text{Monate})}{T_D(\text{Monate})} \times 100\%$
KA_A	= Knochenalter beim Therapieanfang (Jahre)
AP_E	= absoluter Wert der Alkalischen Phosphatase beim Therapieende (IU/L)
AP_A	= absoluter Wert der Alkalischen Phosphatase am Therapieanfang (IU/L)
$AP_E(\%)$	= relativer AP-Wert am Ende der Behandlung = $\frac{AP_E(\text{IU/L})}{AP_A(\text{IU/L})} \times 100\%$
$\frac{AP(\%)}{\text{Mo}}$	= grob geschätzter mittlerer Abfall der relativen AP-Werte pro Behandlungsmonat = $\frac{100\% - AP_E(\%)}{T_D(\text{Monate})}$
AP	= Alkalische Phosphatase (IU/L) in Serum
MGK	= Mineralgehalt der Knochen

I. EINLEITUNG

1. Endokrinologische Steuerung des Körperwachstums in der Kindheit und in der Pubertät bei Mädchen

Die jährliche Größenzunahme bis zum Erreichen der Körperendgröße zeigt bei Mädchen drei typische Wachstumsphasen (39):

- eine besonders hohe Wachstumsgeschwindigkeit in den beiden ersten Lebensjahren
- ein verlangsamtes Wachstum in der Kindheit von durchschnittlich 5 bis 7 cm im Jahr
- und einen pubertären Wachstumsschub von ca 9 cm/Jahr, der in den Wachstumsstillstand einmündet.

Die endgültige Körperlänge wird durch die genetische Grundinformation, zentralnervöse und hormonelle Regulation, Ernährung, soziale Verhältnisse, und psychologische Faktoren bestimmt (19, 38, 39).

An der hormonellen Steuerung des Körperwachstums nehmen Wachstumshormon, Somatomedin, Sexualsteroid, Schilddrüsenhormon, Cortisol, Aldosteron, Vasopressin und Parathormon teil (39, 42).

Eine wichtige Rolle für den pubertären Wachstumsschub, für den Epiphysenschluß und den Mineralgehalt der Knochen spielt die Erhöhung der gonadalen Sekretion der Sexualsteroid in der Pubertät (17, 21, 23, 24, 38, 39, 47).

2. Prinzip der Hochwuchsbehandlung

Als Hochwuchs bezeichnet man eine Körpergröße, die den Mittelwert der entsprechenden Bevölkerungsgruppe um mehr als zwei Standardabweichungen überschreitet, dh. über der 97 Perzentile liegt (3, 27, 29, 38).

Außer den pathologischen Ursachen des Großwuchses wie Akromegalie, Marfan-Syndrom, endokrinologische und chromosomale Störungen (28, 29) kennt man die durch genetische Faktoren bedingte familiäre (konstitutionelle) Form des Großwuchses, die seine häufigste Form darstellt (27).

Da die extreme Körpergröße schwere Probleme wie zB. falsche Körperhaltung, soziale Isolierung, Schwierigkeiten bei der Partnerfindung, psychische und ökonomische Schwierigkeiten mit sich bringt (9, 38, 42), suchen viele der betroffenen Mädchen Hilfe.

Trotz ihrer möglichen Nebenwirkungen (9, 19, 21, 27, 38, 42) ist die 1956 durch Goldzieher (13) eingeführte Methode der rechtzeitigen hormonellen Bremsung des weiteren Längenwachstums die heute einzige Möglichkeit der Endgrößenreduzierung (20, 45).

Die dabei täglich verabreichte Östrogendosis soll das 5- bis 10-fache des Erhaltungsbedarfes der erwachsenen Frau betragen, um den erwünschten Erfolg zu erreichen (21, 28, 38, 49).

Das Prinzip dieser Methode beruht auf folgenden Mechanismen (3, 6, 9, 22, 25, 27, 28, 29, 42, 46, 47, 49):

- Verkleinerung der Wachstumsgeschwindigkeit bei noch offenen Epiphysenfugen

- Beschleunigung der Skelettreifung in Relation zum chronologischen Alter und der Ossifikation
- Induktion des Epiphysenschlusses mit nachfolgendem Wachstumsstillstand.

3. Alkalische Phosphatase

3.1. Definition, Funktion und Lokalisation der Alkalischen Phosphatase

Der Begriff Alkalische Phosphatase umfaßt eine Gruppe von Enzymen, die die Eigenschaft besitzen, im alkalischen Milieu (pH-Optimum bei 9) verschiedene Phosphatester zu spalten (26, 30, 41).

Die Hydrolyse von Pyrophosphaten (PP_i) liefert anorganisches Phosphat für die Resynthese von ATP, Synthese von DNA, RNA und Proteinen.

Von der Mitwirkung der Alkalischen Phosphatase sind die Phosphorylierungsprozesse im Organismus abhängig. Sie ist am Ossifikationsvorgang, an der Zahnbildung, der Fettsäure- und Kohlenhydratresorption , an der Glykolyse und am Nukleoproteinstoffwechsel beteiligt (41).

Das Enzym ist im Zellkern, in Zytoplasma, Mikrosomen, aber auch außerhalb der Zelle und an den Zellgrenzflächen, an denen sich aktive Transportvorgänge abspielen, lokalisiert (26, 30, 41).

Bei Menschen wurde das Ferment in Knochen (Osteoblasten), im Darm-, Nierentubulus und Gallengangsepithel der Leber, in der Plazenta und in den weißen Blutzellen nachgewiesen (13, 18, 30, 34).

Im gesunden Organismus wird die Fermentaktivität durch Wachstum, Geschlecht, Alter, Jahreszeit, Stoffwechsel, Ernährung und durch die Gravidität beeinflußt.

3.2. Bedeutung der Alkalischen Phosphatase für die Entwicklung und das Wachstum des Knochengewebes.

Der Hauptanteil der meßbaren AP-Aktivität bei Erwachsenen ist auf das altersunabhängige Leberisoenzym und bei Kindern auf den durch die erhöhte Osteoblastentätigkeit hervorgerufenen Anstieg des altersabhängigen Knochenisoenzyms (ca 90% der Gesamtkaktivität) zurückzuführen (5, 7, 11, 12, 18, 30, 33).

Das Knochenisoenzym der Alkalischen Phosphatase stammt aus den metabolisch aktiven Chondroblasten und Osteoblasten, die eine große Menge von dem Enzym bilden (26); der Überschuß des Enzyms gelangt ins Blut, wo sein Serumspegel ein Maß für die Osteoblastentätigkeit bildet (10, 11, 26) und unspezifisch das Tempo des Knochenwachstums widerspiegelt (5, 17, 23).

Während der Pubertät steigt die Osteoblastenaktivität bis die maximale Wachstumsgeschwindigkeit (pubertärer Wachstumsschub) erreicht ist und fällt dann kontinuierlich bis zum Erreichen der Erwachsenengröße ab (2).

Ähnlichen Altersverlauf zeigt die Alkalische Phosphatase im Serum (vgl. Punkt 3.3), was einen engen Zusammenhang zwischen der AP-Aktivität und dem Knochenwachstum vermuten läßt.

Clark (7) (Abb.1) und Round (31, 32) (Abb.2) haben den auffälligen Zusammenhang zwischen der Alkalischen Phosphatase und der Wachstumsrate festgestellt. Die AP-Aktivität steigt an oder fällt ab mit der physiologischen Beschleunigung bzw. Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern und Jugendlichen. Das Maximum des AP-Spiegels betrachtet Round als Zeichen der maximalen Wachstumsgeschwindigkeit.

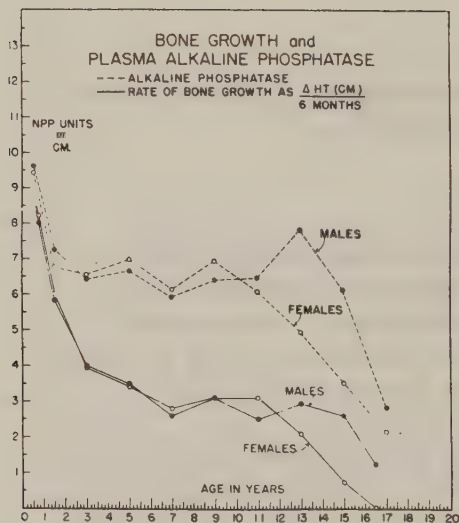


Abb. 1 (7):

Vergleich des Altersverlaufes
der Alkalischen Phosphatase
und der Wachstumsgeschwin-
digkeit (Querschnittsuntersuchung).

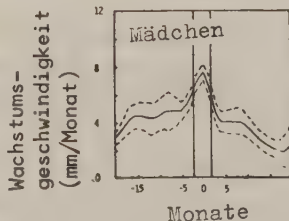
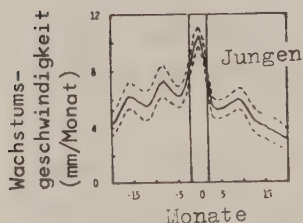
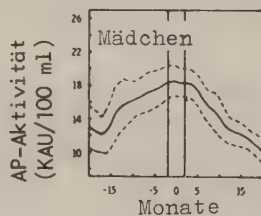
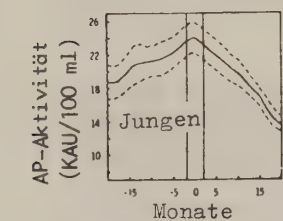


Abb. 2 (31): Alkalische Phosphatase im Plasma und Wachstumsgeschwin-
digkeit während des pubertären Wachstumsschubes (Mittel-
werte ± 2 Standardabweichungen). Die Kurven wurden auf
den Zeitpunkt des pubertären Wachstumsschubes bezogen.

Für den Ossifikationsvorgang ist die Mitwirkung der Alkalischen Phosphatase unerlässlich (26, 41); das entstehende freie Phosphat beschleunigt die Mineralisation der Knochenmatrix; als Folge wird auch eine große Menge Kalzium fixiert (10, 16, 36).

Krabbe (23) vermutet einen Zusammenhang zwischen dem Mineralgehalt der Knochen (MGK) und der AP während der Jahre des schnellen Wachstums. Er stellte bei Mädchen zwischen dem 7. und 11. Lebensjahr bzw. bei Knaben zwischen dem 7. und 13. Lebensjahr einen konstanten Mineralgehalt der Knochen fest mit anschließend scharfen MGK-Anstieg bei beiden Geschlechtern.

Die Änderungen der AP-Aktivität waren mit dem Wachstumsschub und der Mineralisation der Knochen synchronisiert: hohe AP-Spiegeln waren erhalten, solange das longitudinale Wachstum schnell fortschritt und schwache Mineralisation stattfand. Mit sinkender Wachstumsrate und steigender Mineralisation fiel die AP in Richtung normaler Erwachsenenwerte ab (Abb.3).

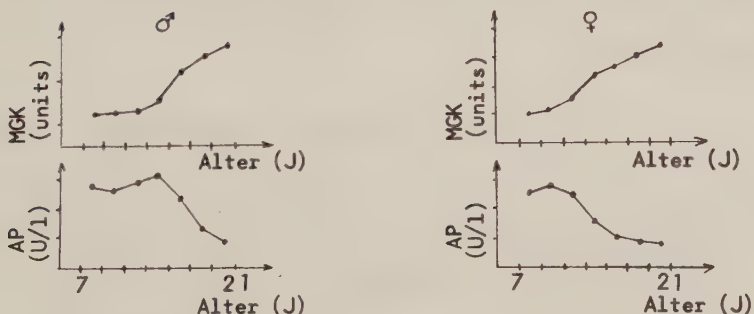


Abb. 3 (23): Mineralgehalt der Knochen und Alkalische Phosphatase im Serum in Abhängigkeit vom Alter.

3.3. Altersabhängigkeit der Alkalischen Phosphatase

Besonders bei Kindern und Jugendlichen ist die interindividuelle Variation des Enzyms wesentlich größer als die intraindividuelle Spannbreite (30, 48). Bei den 10- bis 13-jährigen Mädchen bzw. bei den 12- bis 15-jährigen Knaben zum Beispiel beträgt die AP-Variabilität zwischen den gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Individuen (ausgedrückt durch die Differenz ($P_{95} - P_5$)) mehr als 400% der AP-Variabilität bei den Erwachsenen (11). Die Feststellung von oberen und unteren Normgrenzen in diesen Altersgruppen ist deswegen sehr schwierig.

In Abb. 4 wurde ein Überblick über einige Studien der Altersabhängigkeit des Enzyms (mit Angabe der entsprechenden Meßmethode der Alkalischen Phosphatase) dargestellt.

Je nach Autor sind die Untersuchungsmethoden, Reagenzien, Meßtemperaturen und die verwendeten AP-Einheiten verschieden und erlauben keinen direkten Vergleich der absoluten AP-Werte. Trotzdem kann man aus den Studien eine eindeutige Altersabhängigkeit der Alkalischen Phosphatase ablesen:

In den zwei ersten Lebensjahren findet ein steiler AP-Abfall statt (7, 43). Anschließend stellen alle Autoren (2, 5, 7, 11, 22, 33, 43) ein Plateau der AP-Aktivität bis zu dem Pubertätsalter, einen AP-Anstieg während der Pubertät (bei Mädchen früher als bei Knaben) bis zum Erreichen eines Aktivitätsmaximums und in folgenden Jahren einen AP-Abfall in Richtung Erwachsenenwerte fest. Knaben weisen nach dem Pubertätseintritt höhere AP-Werte als Mädchen auf. Clark und Beck (7) haben allerdings keine Erhöhung der AP-Aktivität bei Mädchen in der Pubertät beobachtet.

Einige Autoren (2, 17, 32) sind der Meinung, daß die Enzymaktivität besser mit den sexuellen Reifegraden als mit dem chronologischen Alter korreliert, weil auch das Skelettalter einen engeren Zusammenhang mit dem sexuellen Reifestatus als mit dem Lebensalter aufweist.

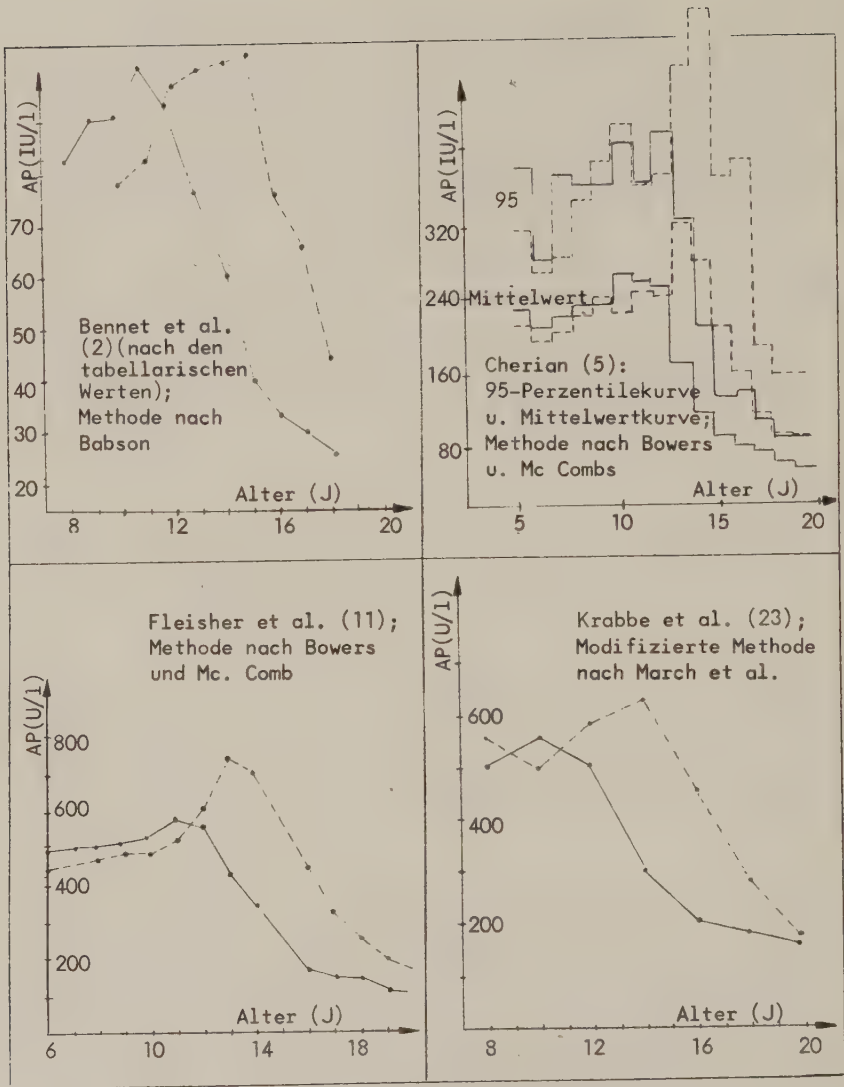


Abb. 4 : Querschnittsuntersuchungen der AP-Altersabhängigkeit bei gesunden Kindern und Jugendlichen (Literaturübersicht).
 - - - - : Knaben; ——— : Mädchen

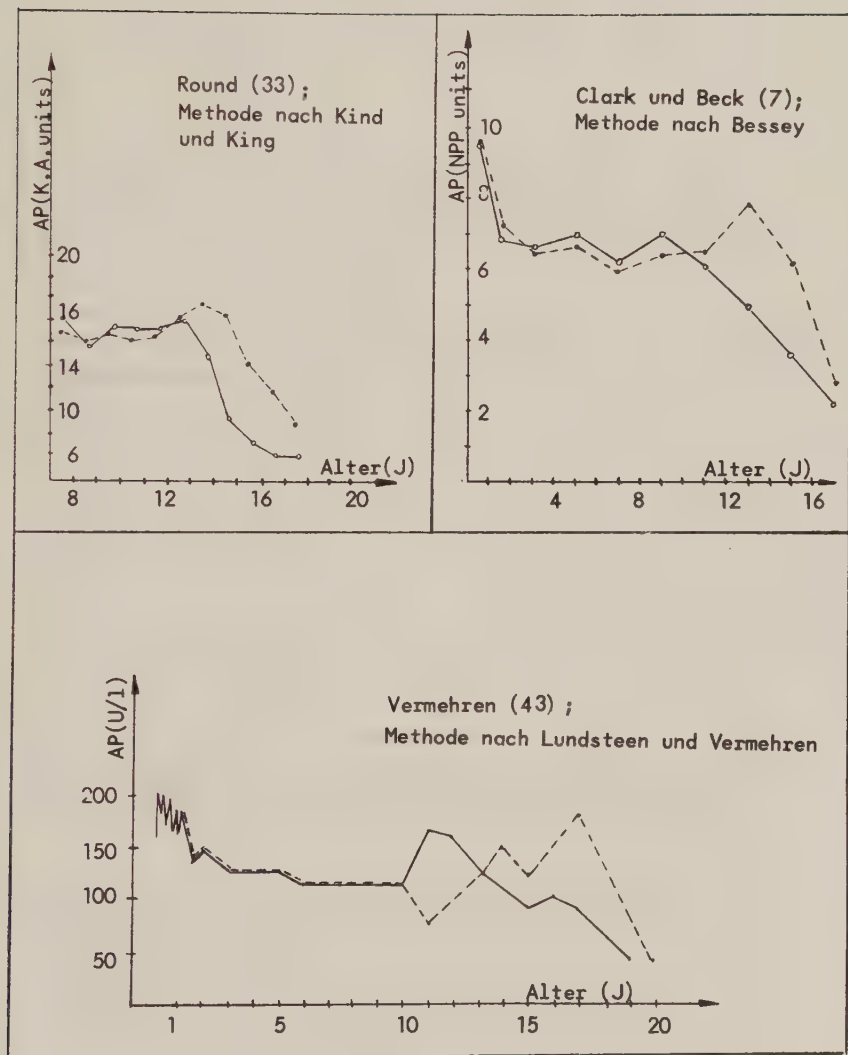


Abb. 4 : Fortsetzung

3.4. Diagnostische Anwendung der Alkalischen Phosphatase

Bei einigen Knochenkrankheiten besteht eine starke Korrelation zwischen dem Grad der Osteoblastenaktivität und den Spiegeländerungen der Alkalischen Phosphatase (26, 41).

Die Alkalische Phosphatase ist erhöht bei der Rachitis, Osteomalazie, Ostitis deformans, primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus, osteogenem Sarkom, Osteoporose, Plasmozytom, Osteomyelitis. Bei der Hypothyreose, Skorbut, Chondrodystrophie, Zöliakie ist sie erniedrigt (16, 26, 37, 41).

Eine wichtige diagnostische Anwendung ist die AP-Bestimmung im Falle von Intestinal-, Nieren-, Leber- und Gallenerkrankungen (10, 12).

Allerdings stellt die Interpretation von erhöhten AP-Spiegeln im Serum ein diagnostisches Problem dar wegen:

- der vielen Quellen des Enzyms: die übliche Messungen der Alkalischen Phosphatase ohne Auftrennung in die Isoenzymfraktionen aus den verschiedenen Organquellen berücksichtigen nicht die Änderungen einer bestimmten Isoenzymfraktion
- der Altersabhängigkeit des Enzyms, insbesondere der physiologischen Erhöhung der AP-Spiegeln während des pubertären Wachstumschubes; man muß diese physiologische Ursache der AP-Erhöhung bei Jugendlichen mit eventuellen Knochen-, Leber- und Intestinalerkrankungen berücksichtigen (18, 23, 34).

3.5. Bisheriger Wissensstand über den Einfluß der hochdosierten Östrogene auf den Spiegel der Alkalischen Phosphatase bei Mädchen

Aus den Untersuchungen von Kantero (17) geht hervor, daß eine signifikante negative Korrelation zwischen der Alkalischen Phosphatase und den während der Pubertät ansteigenden Geschlechtshormonen besteht (Korrelationskoeffizient = - 0.344, $p < 0.001$).

Bisher wurden keine Untersuchungen der Spiegelveränderungen dieses Enzyms im Serum während der hochdosierten Östrogentherapie bei hochwüchsigen Mädchen durchgeführt.

Es wurden einige Studien der Beeinflussung des Alkalische-Phosphatase-Spiegels im Serum unter niedrigen therapeutischen Östrogendosen gemacht, aus welchen man indirekt gewisse Rückschlüsse auf die Spiegeländerungen dieses Enzyms unter Östrogentherapie des Großwuchses ziehen könnte, obwohl meist die angewendeten Dosen und das Lebensalter der Patientinnen - also auch das physiologische Verhalten der Alkalischen Phosphatase - sich wesentlich von jenen der Hochwuchsbehandlung unterscheiden.

Über den Einfluß von Östrogenen auf die Alkalische Phosphatase im Serum wurden in der Literatur widersprüchliche Angaben gemacht:

- Herberth (15) hat den Effekt von oralen Kontrazeptiva auf die Alkalische Phosphatase bei 20- bis 40-jährigen Frauen untersucht. Physiologischerweise ist der AP-Spiegel in diesem Lebensalter annähernd konstant. Unter der Anwendung von Kontrazeptiva fiel die AP im Laufe der Therapie um 9 bis 16% des Anfangswertes. Sie fiel stärker bei Patientinnen, welche die übliche als bei Patientinnen, welche die niedrige Dosis eingenommen hatten.

- Christiansen et al (6) behandelten wegen Osteoporose 92 Frauen in der frühen Postmenopause mit drei verschiedenen hohen Östrogendosen (hoch, mittel und niedrig) oder mit Placebo. Vor der Behandlung war die Alkalische Phosphatase bei den Patientinnen im Vergleich mit den prämenopausalen Frauen signifikant erhöht.

Während der Behandlung fiel die SAP bei allen drei behandelten Gruppen um 20 bis 25% des Anfangswertes ab. Bei der Placebo-Gruppe blieb der Enzymspiegel konstant oder zeigte einen leichten Anstieg (Abb. 5).

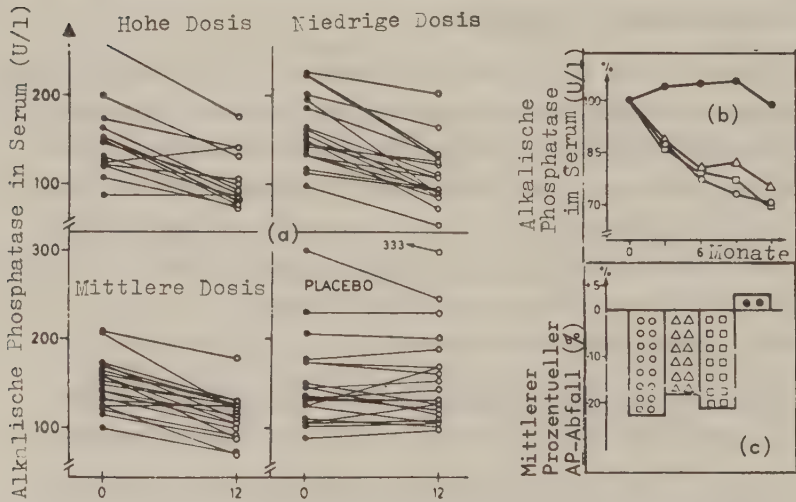


Abb. 5 (6): a) Individuelle AP-Veränderungen bei postmenopausalen Frauen während einer Behandlung mit drei verschiedenen Östrogendosen

b) Mittlere AP-Veränderungen während der Behandlung:
 ○—○ : hohe-; △—△ : mittlere-; □—□ : niedrige Dosis; ●—● : Placebo

c) Mittlerer prozentueller AP-Abfall während der Behandlung bei den vier Gruppen

Also sowohl die Arbeit von Herberth (15) als auch die von Christiansen (6) zeigt eine Abnahme der AP-Aktivität unter der Östrogen-therapie in einem Lebensalter, in dem physiologischerweise der Enzymspiegel bei Frauen konstant bleibt bzw. infolge osteoporotischer Veränderungen der Knochen sogar leicht ansteigt.

- Posen (26) erwähnt die durch Steroide induzierte Erhöhung der Produktion der Alkalischen Phosphatase durch einige Zellpopulationen.
- Knorr und Bidlingmaier ((26), Seite 123) geben an, daß während der oralen kontrazeptiven Therapie gelegentlich eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase und der Transaminasen beobachtet wurde; die Werte normalisierten sich nach Abbruch der Behandlung.

II. ZIELE DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Die hormonelle Behandlung riesenwüchsiger Mädchen bot die Möglichkeit, den Einfluß der hohen Östrogengaben auf den Spiegel der Alkalischen-Serum-Phosphatase zu prüfen.

In der folgenden Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. In welcher Richtung und wie stark beeinflussen die bei den hochwüchsigen Mädchen angewendeten Östrogene den Serumspegel der Alkalischen Phosphatase;
2. Kann der Serumspegel der Alkalischen Phosphatase während der Hormonbehandlung des Großwuchses bei Mädchen als Hinweis für den Therapieabschluß dienen;
3. Wie ist das Verhalten der Alkalischen Phosphatase nach dem Abbruch der hochdosierten Östrogentherapie.

Bei dieser Behandlungsmethode ist es besonders wichtig, den Zeitpunkt der Therapiebeendigung richtig zu wählen.

Dadurch versucht man, das mögliche Risiko von Nebenwirkungen zu verkleinern, die Einwirkung von unphysiologisch hohen Hormondosen auf den jungen Organismus möglichst kurz zu halten, gleichzeitig aber die wachstumshemmende Wirkung der Östrogene möglichst gut auszunutzen.

Als einer der Nachteile der Steroidtherapie des konstitutionellen Hochwuchses bei Mädchen wird der willkürliche bzw. ungenaue Zeitpunkt des Therapieabschlusses angesehen (9).

Bis jetzt verwendet man für die Bestimmung des Zeitpunktes, zu dem die Behandlung abgebrochen sein sollte, folgende Kriterien:

- a) Knochenalter, röntgenologisch nach dem Atlas von Greulich und Pyle (14) ermittelt, soll gleich oder älter als 15 Jahre sein (8, 28, 35, 38).

Nachteile: Das Knochenalter wird aus strahlenhygienischen Gründen in Zeitabständen von ca. 6 Monaten ermittelt. Dadurch kommt es zu einer "Verspätung" in der Feststellung des Zeitpunktes des Therapieabschlusses.

Das nach dem Atlas von Greulich und Pyle (14) berechnete Knochenalter ist mit einer gewissen Ungenauigkeit behaftet, was sich auf die Bestimmung des Therapieabschlusses auswirken kann.

Aber auch beim Skelttalter von 15 Jahren ist ein Körperwachstum bis zu 2 cm möglich wegen unterschiedlichen Schlußes diverser Epiphysenfugen.

- b) Die Therapie soll abgebrochen werden, wenn das Wachstum praktisch zum Stillstand gekommen ist, d.h. die Wachstumsgeschwindigkeit weniger als 1 cm/Jahr beträgt (8, 19).

Nachteil: Der Therapieabschluß wird bestimmt aufgrund einer retrospektiven Betrachtung der Wachstumsgeschwindigkeit. Dieses Kriterium kann auch ungenau, "verspätet" oder "verfrüht" wirken.

- c) Die Behandlung wird beendet, wenn Epiphysenfugen der Hand (19,29,42) bzw. die des Knies (8) geschlossen sind. Es ist ein relativ sicheres Kriterium, erfordert aber eventuell eine zusätzliche Röntgenaufnahme; ebenfalls mit einer "verspäteten" Wirkung.

III. MATERIAL UND METHODE

1. Patientengut

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine gemischte Studie mit prospektiven und katamnestischen Daten.

In der Endokrinologischen Ambulanz der Haunerschen Kinderklinik in München wurde seit der Einführung der Östrogene in der Behandlung des drohenden Riesenwuchses eine große Anzahl junger Patientinnen mit konstitutionellen Hochwuchs behandelt.

Für die Beantwortung der dieser Doktorarbeit zugrundeliegenden Fragen 1 und 2 (siehe Kapitel II) wurden die Ergebnisse von 17 behandelten Mädchen, bei denen die notwendigen Daten mit ausreichender Häufigkeit gemessen wurden, einbezogen.

Das Alter der Patientinnen beim Therapieanfang schwankte zwischen 10,5 und 14,5 Jahren; das Knochenalter zwischen 10,5 und 13,7 Jahren; die Therapiedauer zwischen 12,5 und 29,0 Monaten. Bei keinem der Mädchen ist es vor dem Therapieanfang zu einem spontanen Menarcheetrtritt gekommen.

Für die Beantwortung der Frage 3 (siehe Kapitel II) wurden Daten von 20 behandelten Mädchen herangezogen, bei welchen einige Zeit vor dem Therapieende, am Therapieende und einige Monate nach dem Absetzen der Östrogene die Alkalische Phosphatase gemessen wurde.

Alle Patientinnen waren gesund, insbesondere frei von Erkrankungen, die den Spiegel der Alkalischen Phosphatase im Serum beeinflussen könnten. Die pathologischen Formen des Großwuchses wurden bei ihnen ausgeschlossen.

2. Behandlungsmethode

Die hochdosierte Behandlung großwüchsiger Mädchen wurde nur eingeleitet, wenn die Längenprognose über 185 cm lag und die Behandlung sowohl von den Eltern als auch von dem Mädchen gewünscht wurde.

Vor Behandlungsbeginn erfolgte eine genaue Unterrichtung über endokrine Konsequenzen und mögliche Nebenwirkungen.

Die Therapie wurde nicht vor dem spontanen Auftreten erster Pubertätszeichen und nicht vor dem 10. Lebensjahr begonnen (19, 20, 28, 38, 42).

A. Folgende Daten wurden vor Behandlungsbeginn erhoben:

- a) Anamnese und körperliche Untersuchung
- b) Ausschluß pathologischer Formen des Großwuchses
- c) Bestimmung der voraussichtlichen Körperendgröße (4, 29)
aus der aktuellen Größe, dem Knochenalter (nach dem Atlas von Greulich und Pyle (14)) und dem aktuell erreichten Prozent der endgültigen Körperendgröße (Tabellen von Bayley und Pinneau (1)).

B. Therapieverlauf:

- a) im 1- 23 Zyklustag orale Gabe von konjugierten Östrogenen (5 bis 6,25 mg Presomen^R/die) bzw. von Ethinylestradiol (0,2 mg Progynon^R/die)
- b) zusätzliche Gabe von Gestagenen im 14 bis 23 Zyklustag zum Erreichen der Menstruation (5mg Primolut^RNor(Norethisteronacetat)/die bzw. 10 mg Duphaston^R(Dydrogesteron)/die).

c) anschließend 5 Tage Pause

C. Kontrolluntersuchungen:

- alle 3 Monate: Größe, Gewicht, Allgemeinbefinden, Nebenwirkungen, Entwicklungsstatus, Transaminasen, Alkalische Phosphatase
- alle 6 Monate zusätzlich: Röntgenbild der linken Hand, Bestimmung des aktuellen Knochenalters und der aktuellen voraussichtlichen Körperendgröße

D. Abschluß der Behandlung nach den in Kapitel II genannten Kriterien

E. Kontrolluntersuchung nach Beendigung der Behandlung unter besonderer Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen; Bestimmung der Alkalischen Phosphatase.

3. Meßmethode der Alkalischen Phosphatase

Die Alkalische Phosphatase der venösen Blutproben wurde mit Hilfe vom Reagenziensatz des ASTRATM Systems für quantitative Bestimmung der Alkalische-Phosphatase-Aktivität im Serum (kinetische Meßmethode) gemessen.

- Substrat: 11,4 mMol/L para-Nitrophenylphosphat
 2,7 mMol/L Magnesium
 545,0 mMol/L Glycerin
- Puffer: 182,0 mMol/L Karbonatpuffer
- pH: 9,4
- Temperatur: 25,0°C

4. Auswertung der Ergebnisse

Um den Einfluß der hochdosierten Östrogene auf die Alkalische Serum-Phosphatase zu untersuchen wäre es notwendig, den Enzymverlauf während der hormonellen Großwuchsbehandlung mit den AP-Verläufen einer Kontrollgruppe zu vergleichen.

Eine entsprechende Kontrollgruppe sollte aus Mädchen mit familiärem Hochwuchs bestehen, die auf hormonelle Bremsung des Längenwachstums verzichten, aber bereit wären, sich den notwendigen Untersuchungen in der Haunerschen Kinderklinik zu unterziehen.

Die AP-Messungen bei der Kontrollgruppe müßten in bestimmten Zeitabständen bis zum Erreichen der Erwachsenenwerte des Enzyms (5 bis 10 Jahre lang) durchgeführt werden, oder zumindest während einer Zeit, die der längsten Therapiedauer bei den behandelten Mädchen entspricht (in dieser Studie: 29 Monate).

In Rahmen dieser Doktorarbeit war es nicht möglich, eine solche Kontrollgruppe zu gewinnen und in der zur Verfügung stehenden Zeit den Enzymverlauf unter physiologischen Bedingungen bei gesunden Mädchen bis zum Erreichen der Erwachsenenwerte zu beobachten.

Eine direkte Gegenüberstellung der aus der Literatur bekannten Querschnittsuntersuchungen des physiologischen Altersverlaufes des Enzyms und der Ergebnisse der wegen Hochwuchs behandelten Mädchen war ebenfalls nicht annehmbar.

Wegen der vielen Variablen der Behandlungsmethode (wie zB. unterschiedlicher Reifestatus, Knochen- und Lebensalter der Patientinnen beim Therapieanfang, Unterschiede in der angewendeten Medikation, ungleichmäßige Zeitabstände bei der AP-Bestimmung während der Behandlung, verschieden lange Therapiedauer) war es nämlich nicht möglich, eine Querschnittsuntersuchung, die mit den Literaturstudien vergleichbar wäre, durchzuführen. Es wurden lediglich Längsschnittuntersuchungen durchgeführt.

Wegen der oben genannten Schwierigkeiten wurde anstatt einer statistischen Auswertung nur ein grober Vergleich zwischen dem Abfall der relativen AP-Werte unter der Östrogentherapie mit dem aus der Literatur bekannten physiologischen Enzymverläufen gemacht.

Zur besseren Verdeutlichung des Östrogeneinflusses auf den AP-Spiegel wurde auch ein grober Vergleich des mittleren Abfalls der relativen AP-Werte pro Zeiteinheit ("Geschwindigkeit" der AP(%) - Abnahme) unter der Hochwuchsbehandlung und unter physiologischen Bedingungen durchgeführt.

Eine Hilfe in der Beurteilung der Östrogenauswirkung auf den AP-Spiegel während der Großwuchsbehandlung lieferte auch das Verhalten des Enzyms nach dem Absetzen der Hormone am Therapieende.

IV. ERGEBNISSE

1. Verlauf der Alkalischen Phosphatase während der hormonellen Großwuchstherapie bei Mädchen

1.1. Verlauf der absoluten AP-Werte während der Behandlung

Der Verlauf der Enzymaktivität während der Hochwuchsbehandlung wurde bei 18 Patientinnen beobachtet, bei welchen die Therapie abgeschlossen und der AP-Spiegel am Anfang, während und am Ende der Behandlung bestimmt wurde (Tabelle I und Abb. 6).

Zur besseren Verdeutlichung des AP-Verlaufes unter der Behandlung wurden die Ergebnisse von zusätzlich 5 Mädchen dargestellt, bei welchen die Endwerte der Enzymaktivität wegen fehlender AP-Bestimmung am Therapieende nicht bekannt sind. Die Ergebnisse dieser Mädchen sind in der Tabelle II und in Abb. 6 (gestrichelte Linie) dargestellt.

Es zeigt sich (Abb. 6), daß mit fortschreitender Therapiedauer die Aktivität der Alkalischen Phosphatase, abgesehen von den momentanen Schwankungen der Enzymwerte, bei allen außer einem behandelten Mädchen deutlich abnimmt.

Nur bei einem Mädchen (DN(27.04.70)) zeigte die Enzymaktivität nach einem regelmäßigen Abfall während der Behandlung (von 620 IU/L auf 185 IU/L) einen plötzlichen Anstieg gegen Ende der Behandlung von 185 auf 369 IU/L.

Anamnestisch war zu erfahren, daß bei dem Mädchen nach einer Sportbetätigung es in dieser Zeit zu einer schmerzhaften Schwellung eines Kniegelenkes mit nachfolgender diagnostischen Kniegelenkpunktion gekommen ist. Da die Alkalische Phosphatase nicht nur die Osteoblastentätigkeit, sondern auch die Aktivität vom Bindegewebe allgemein widerspiegelt (11) und die Fibroblastenproliferation während der Wundheilung mit einem hohen Anstieg der Produktion der Alkalischen Phosphatase vergesellschaftet ist (22), könnte man vermuten, daß die Kniegelenksentzündung eine mögliche Ursache für den plötzlichen AP-Anstieg war. Aus diesem Grunde konnten die Ergebnisse der Patientin für weitere Bewertung nicht verwendet werden.

Bei den anderen 17 Mädchen mit abgeschlossener Therapie und bekanntem AP-Endwert lagen die Ausgangswerte der Alkalischen Phosphatase (vor dem Beginn der Behandlung) zwischen 189 und 674 IU/L; die am Ende der Behandlung gemessenen AP-Spiegeln zwischen 78 und 205 IU/L.

Bei den übrigen 5 Mädchen mit unbekanntem AP-Endwert befanden sich die Enzymspiegeln am Therapieanfang zwischen 256 und 579 IU/L; nach 12 bis 23 Monaten Therapiedauer zwischen 130 und 219 IU/L.

Am deutlichsten zeigt sich der Abfall der absoluten Werte der Alkalischen Phosphatase in den vereinfachten Verläufen der Enzymspiegeln ohne Berücksichtigung der zwischenzeitlichen Aktivitätsschwankungen (Abb. 7).

Spalte										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Nr.	Symbol	Initiale/ Geb.Datum	Chronolog. Alter b. T _A	K _A	T _D	A _P A	A _P E	A _P (%)	Größen- Ersparnis	A _P (%) Monat
—	—	—	(J)	(J)	(J)	(IU/L)	(IU/L)	(%)	(cm)	(%)/Mo
1	⊙	GS(23.07.70)	14 $\frac{5}{12}$	12,7	19,5	392	110	28,1	4,0	3,7
2	⊕	DU(09.07.70)	13 $\frac{11}{12}$	13	26,5	513	129	25,1	3,8	3,3
3	◇	ES(29.02.72)	11 $\frac{11}{12}$	11,5	25,0	614	205	33,4	8,5	2,7
4	□	GJ(29.07.71)	12 $\frac{11}{12}$	12,6	19,0	486	160	32,9	7,2	3,5
5	○	JA(03.07.69)	13 $\frac{9}{12}$	11,6	20,0	317	119	37,5	8,8	3,1
6	⊠	JH(05.04.69)	12 $\frac{5}{12}$	12,2	19,5	437	170	39,0	9,4	3,1
7	⊞	KA(08.03.68)	12 $\frac{9}{12}$	12,0	23,5	387	137	35,4	7,4	2,7
8	⊞	LS(23.02.70)	12 $\frac{2}{12}$	12,9	18,0	368	78	21,2	7,0	4,4
9	■	LH(15.02.69)	14 $\frac{6}{12}$	13,0	14,2	265	151	57,0	6,0	3,0

Tabelle I: Patientinnen mit abgeschlossener Therapie, bei denen am Anfang, während und am Ende der Behandlung die Alkalische Phosphatase gemessen wurde.

Spalte										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Nr.	Symbol	Initiale/ Geb.Datum	Chronolog. Alter b. T _A	K _A	T _D	A _A	A _E	A _E (%)	Größen- Ersparnis	AP(%) Monat
—	—	—	(J)	(J)	(Mo)	(IU/1)	(IU/1)	(%)	(cm)	(%)/Mo
10	+	MM(16.12.69)	$13\frac{6}{12}$	12,9	12,5	325	169	52,0	6,5	3,8
11	×	SC(19.06.70)	$12\frac{6}{12}$	12,5	22,5	511	162	31,7	6,8	3,0
12	○	SC(20.05.70)	$12\frac{10}{12}$	13,0	$19\frac{3}{4}$	363	135	37,2	9,8	3,2
13	△	SJ(29.06.70)	$11\frac{7}{12}$	12,0	21,0	575	169	29,2	6,5	3,4
14	●	SC(04.09.70)	13,0	13,0	17,5	189	104	55,0	4,4	2,6
15	⊕	TA(16.08.69)	$13\frac{7}{12}$	13,7	23,5	381	117	30,7	0,0	2,9
16	⊕	SK(09.07.70)	$10\frac{6}{12}$	10,5	29,0	674	140	20,8	10,5	2,7
17	△	MA(27.05.73)	$11\frac{7}{12}$	12,7	18,0	497	114	22,9	8,8	4,3
18	▽	DN(27.04.70) (Kniegelenks- lösung)	$12\frac{11}{12}$	12,0	$23\frac{3}{4}$	620	369	59,5	6,6	1,7

Tabelle I: Fortsetzung

Spalte									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nr.	Initiale/ Geb.Datum Symbol	Chronolog. Alter b. T _A	K _A	AP _A	letzter gemessener AP-Wert	letzter relativer AP-Wert	Zeitpunkt d. letzten AP-Messung nach T _A	AP(%) Monat	
-	-	-	(J)	(J)	(IU/l)	(%)	(Mo)	(%/Mo)	
1	□ BS(22.05.71)	11 ⁸ / ₁₂	12,0	579	157	27,1	23,0	3,2	
2	■ FH(18.05.72)	11 ⁹ / ₁₂	12,0	319	189	59,2	15,25	2,7	
3	● HK(10.07.66)	13 ⁵ / ₁₂	12,5	541	219	40,5	19,0	3,1	
4	⊗ SS(26.06.70)	13 ⁶ / ₁₂	13,3	256	130	51,0	13,25	3,7	
5	✱ SI(15.12.70)	13 ² / ₁₂	12,6	305	173	46,0	12,25	4,4	

Tabelle II: Patientinnen mit behandeltem Hochwuchs und unbekanntem AP-Wert am Therapieende

Abb. 6 : Verlauf der absoluten Werte der Alkalischen Phosphatase während der hormonellen Großwuchstherapie bei Mädchen.
 — : 18 Patientinnen mit bekanntem AP-Endwert
 - - - : 5 Patientinnen mit unbekanntem AP-Endwert

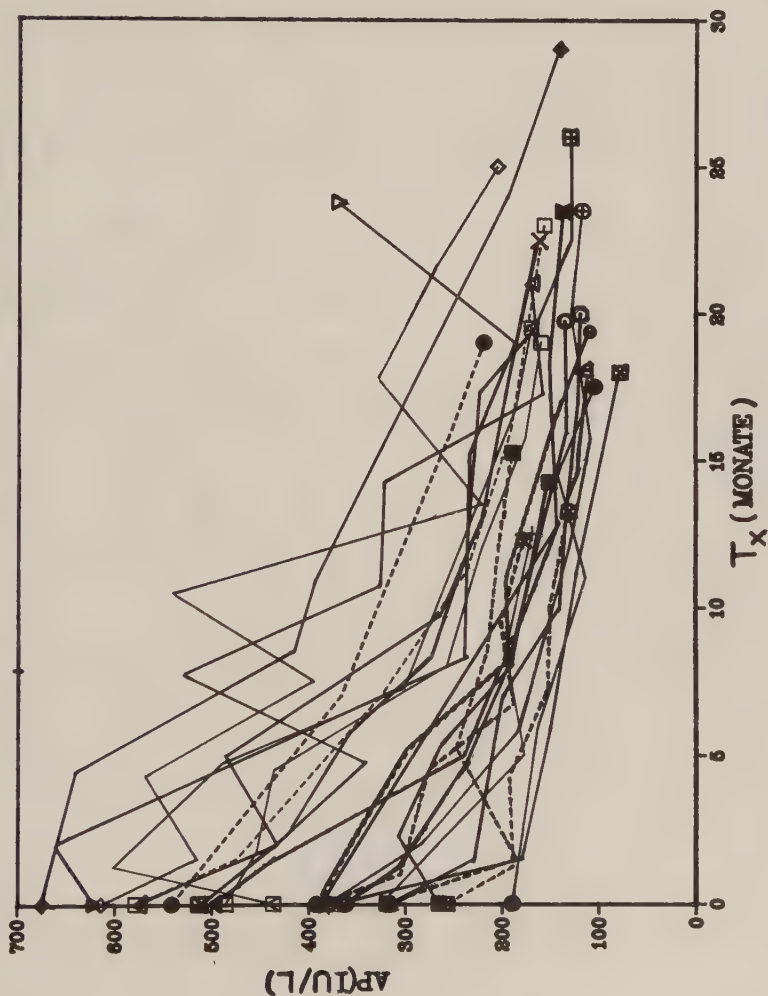
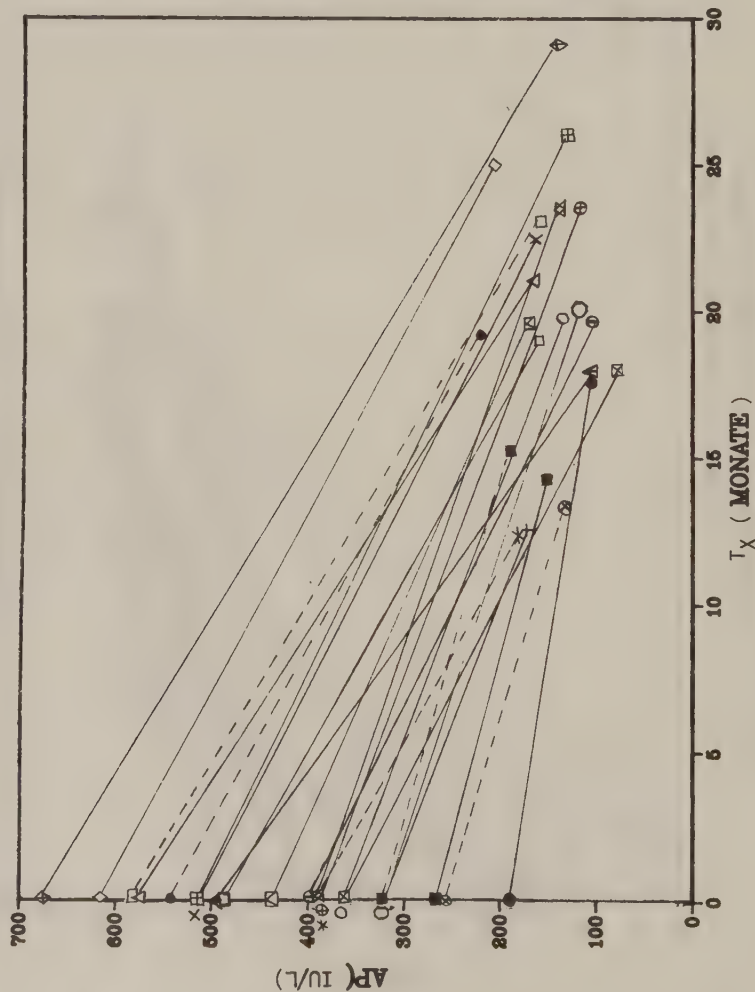


Abb. 7 : Zusammenfassung der vereinfachten Verläufe der absoluten Werte der Alkalischen Phosphatase während der Großwuchstherapie
 — : Patientinnen mit bekanntem AP-Endwert
 - - - - : Patientinnen mit unbekanntem AP-Endwert



Legend

- LI (15.02.69)
- CI (29.07.71)
- SC1 (04.09.70)
- SC2 (20.05.70)
- △ SI (29.06.70)
- × SC3 (19.06.70)
- + MM (16.12.69)
- ◇ ES (29.02.72)
- JA (03.07.69)
- ⊗ LS (23.02.70)
- ⊕ DU (09.07.70)
- ◆ SK (09.07.70)
- ⊠ JH (05.04.69)
- ⊕ TA (16.08.69)
- ⊗ KA (08.03.68)
- ⊗ SS (26.06.70)
- × SI (15.12.70)
- FH (18.05.72)
- BS (22.05.71)
- HK (10.07.66)
- GS (23.07.70)
- △ MA (27.05.73)

1.2. Verlauf der relativen AP-Werte während der Großwuchsbehandlung

Die interindividuelle Variation der absoluten Werte der Alkalischen Phosphatase war erwartungsgemäß sehr groß (11, 30, 48): wie schon im Punkt 1.1. gesagt wurde, lagen die AP-Ausgangswerte zwischen 189 und 674 IU/L, am Therapieende zwischen 78 und 205 IU/L (ohne Berücksichtigung der im Punkt 1.1. erwähnten Patientin mit einer zwischenzeitlichen Kniegelenksläsion).

So hatte ein Mädchen am Therapieende eine höhere absolute AP-Aktivität als ein anderes Mädchen am Therapieanfang (Patientin SC(04.09.70): $AP_A = 189$ IU/L; ES(29.02.72): $AP_E = 205$ IU/L).

Ein Vergleich der absoluten AP-Werte gestaltet sich deshalb, abgesehen von der für alle Mädchen gemeinsamen, sichtbar abfallenden Tendenz der Enzymaktivität im Laufe der Therapie, schwierig.

Aus diesem Grunde wurde das Verhalten der relativen Werte des Enzyms während der Behandlung untersucht.

Unter den relativen AP-Werten (oder AP(%)) versteht man in dieser Arbeit die aktuellen Werte der Alkalischen Phosphatase, bezogen auf die AP-Aktivität am Anfang der Behandlung, die als 100% angenommen wurde:

$$AP(\%) = \frac{AP_x \text{ (IU/L)}}{AP_A \text{ (IU/L)}} \times 100\%$$

Die Ergebnisse sind in der Tabelle I (Spalte 9), Tabelle II (Spalte 8) zu entnehmen.

Die graphische Zusammenstellung der individuellen relativen AP-Verläufe während der Behandlung sind in Abb. 8, und die vereinfachten relativen AP-Verläufe ohne Berücksichtigung der zwischenzeitlichen Enzymschwankungen in Abb. 9 dargestellt.

Es zeigt sich (Abb. 8 und 9), daß die bei 17 behandelten Mädchen gemessenen AP-Werte am Ende der Behandlung zwischen 20,8 und 57% des Wertes am Therapieanfang (=100%) betragen.

Die meisten Endwerte (bei 14 von 17 Mädchen) liegen sogar in einem engeren Bereich (20,8 bis 39,0%).

Die Patientin DN(27.04.70) mit einer Kniegelenksschwellung und einem plötzlichen AP-Anstieg von 29,8 auf 59,5% gegen Ende der Behandlung wurde dabei nicht berücksichtigt.

Bei den übrigen 5 Mädchen mit unbekanntem AP-Endwert lagen die relativen AP-Werte nach 12 bis 23 Monaten der Behandlung zwischen 27,1% und 59% der Ausgangsaktivität des Enzyms.

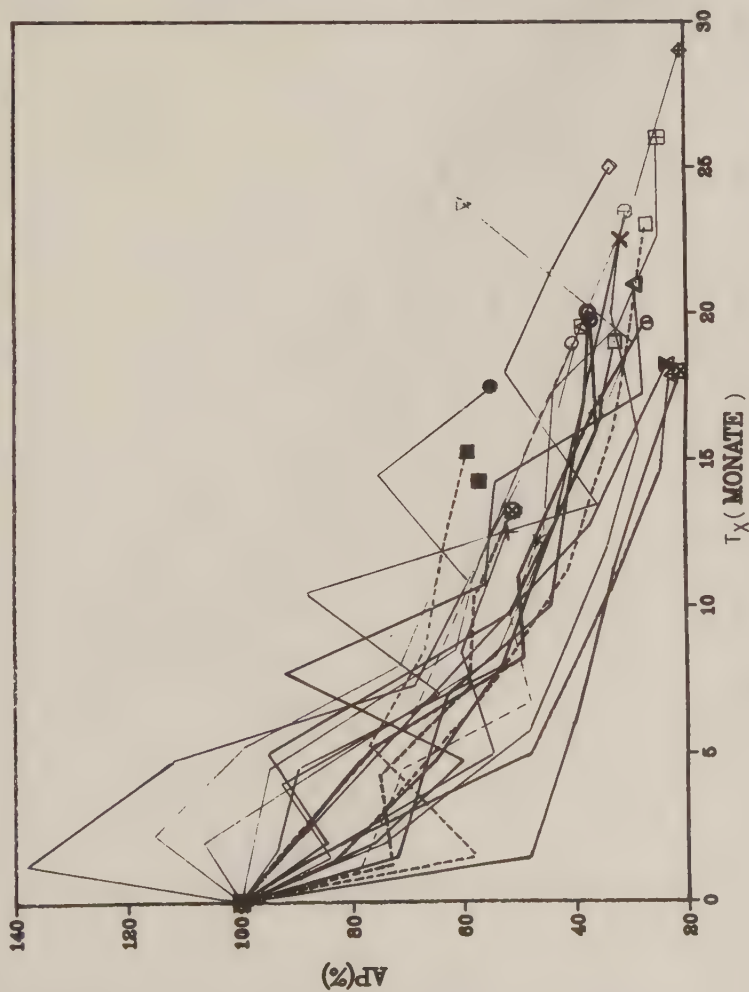
Zur besseren Verdeutlichung des AP-Abfalls während der Therapie wurde für die 17 Mädchen mit bekanntem AP-Endwert ein Zusammenhang zwischen den relativen AP-Werten(%) und der relativen Therapiedauer (wobei die jeweilige gesamte Therapiedauer als 100% angenommen wurde) graphisch dargestellt (Abb. 10 und 11).

Die Abb. 8 und 10 deuten außerdem darauf hin, daß während der ersten Behandlungshälfte der Abfall der relativen AP-Werte schneller erfolgt als während der weiteren Therapiedauer.

- LH (15.02.69)
 □ GJ (29.07.71)
 ● SC1 (04.07.70)
 ○ SC2 (20.05.70)
 △ SJ (29.06.70)
 × SC3 (19.06.70)
 ▽ DN (27.04.70)
 + WM (16.12.69)
 ◇ ES (29.02.72)
 ○ IA (03.07.69)
 ⊠ LS (23.02.70)
 ⊞ DU (09.07.70)
 ◆ SK (09.07.70)
 ⊠ JH (05.04.69)
 ⊕ TA (16.08.69)
 × KA (08.03.68)
 ⊠ SS (26.06.70)
 * ST (15.12.70)
 ■ FH (18.05.72)
 ⊠ BS (22.05.71)
 ● HK (10.07.66)
 ○ GS (23.07.70)
 △ MA (27.05.73)

Abb. 8 : Verlauf der relativen AP-Werte während der Großwuchstherapie

— — — — — Patientinnen mit bekanntem AP-Endwert
 — — — — — Patientinnen mit unbekanntem AP-Endwert



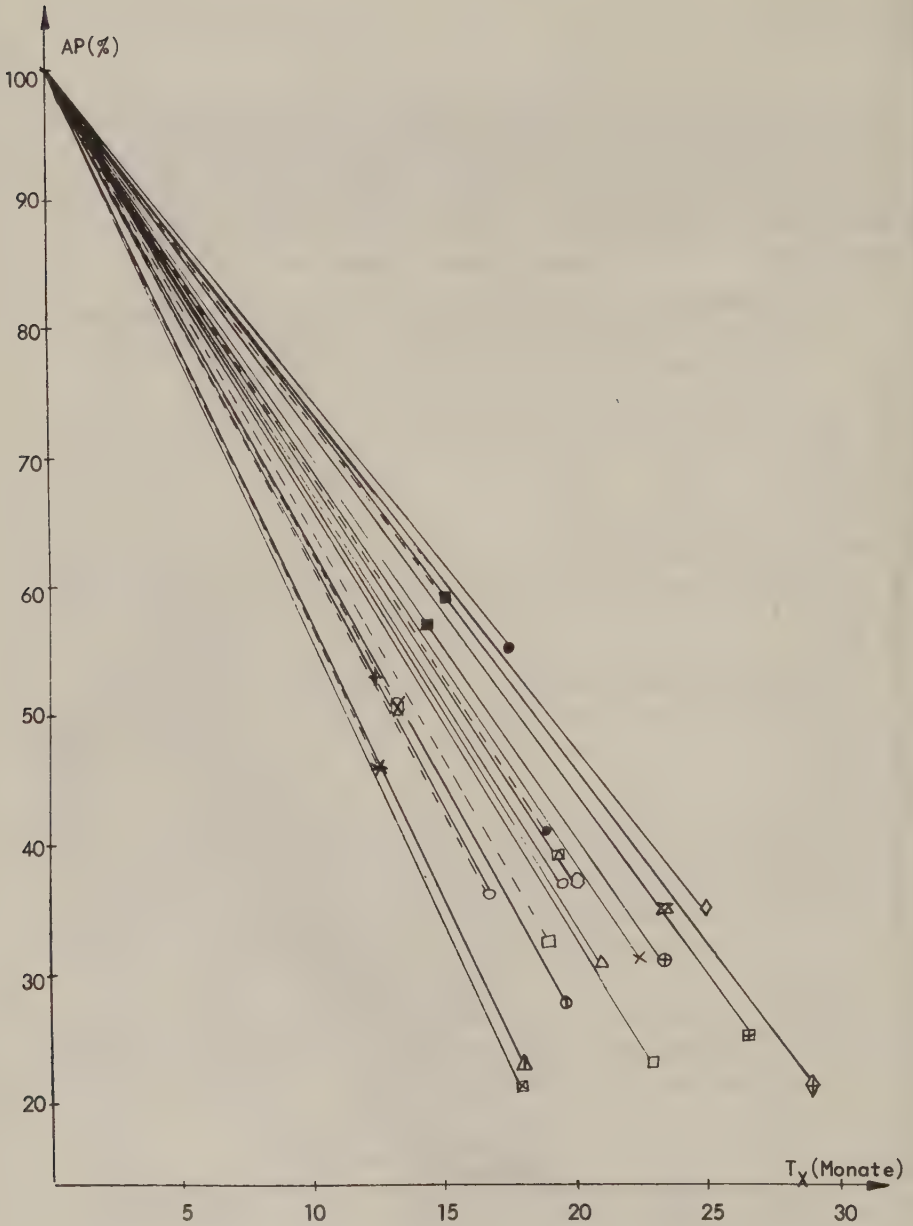
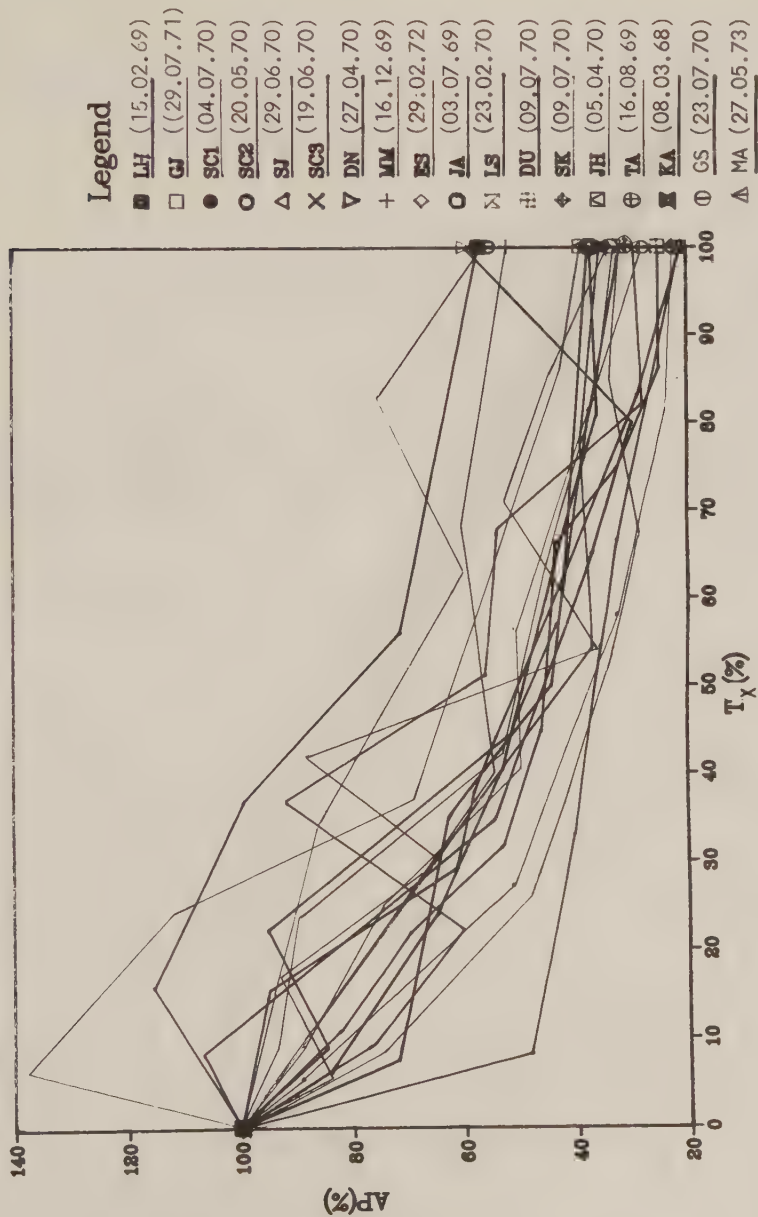


Abb. 9 : Vereinfachten Verläufe der relativen Werte der Alkalischen Phosphatase während der Großwuchstherapie bei Mädchen

———— : Patientinnen mit bekanntem AP-Endwert
 - - - - : Patientinnen mit unbekanntem AP-Endwert

Abb. 10 : Verlauf der relativen Werte der Alkalischen Phosphatase
während der Großwuchstherapie in Abhängigkeit von der relativen
Therapiedauer.



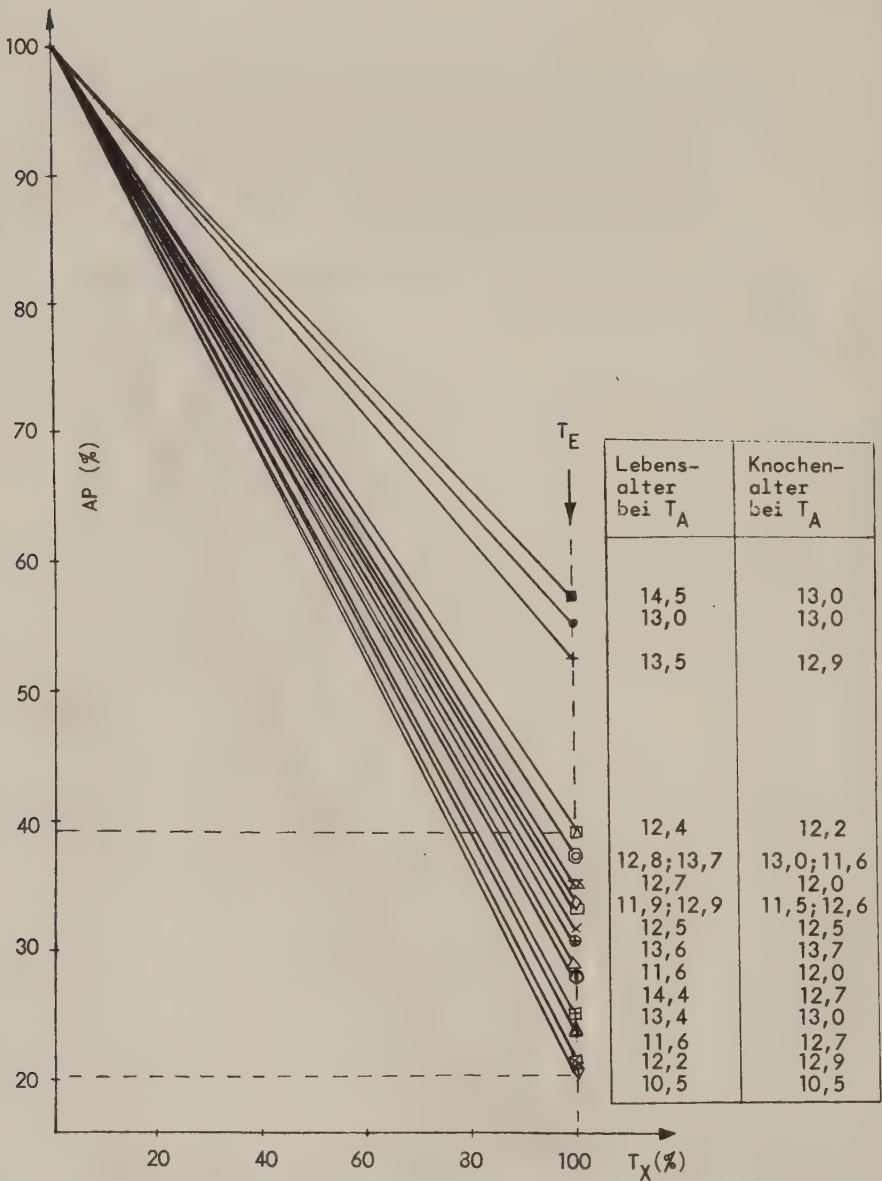


Abb. 11: Vereinfachte Verläufe der relativen AP-Werte der Alkalischen Phosphatase während der Großwuchstherapie in Abhängigkeit von der relativen Therapiedauer.

1.3. Vergleich des Verlaufes der Alkalischen Phosphatase während der hormonellen Hochwuchsbehandlung mit dem physiologischen Altersverlauf des Enzyms bei Mädchen

Aufgrund der Literaturstudien (siehe Kapitel I, Punkt 3.3) war es zu erwarten, daß die Aktivität der Alkalischen Phosphatase unter der Östrogenbehandlung des Hochwuchses absinken wird.

Alle Patientinnen befanden sich nämlich bei Therapieanfang und während der Behandlung des Hochwuchses in einem Lebensalter, in welchem die Alkalische Phosphatase nach dem Erreichen des Pubertätsmaximums ihrer Aktivität physiologischerweise in Richtung Erwachsenenwerte abfällt.

Diese Vermutung wurde durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt (siehe Punkt 1.1 und 1.2).

Um die Frage zu beantworten, in welchem Maße die hochdosierte Östrogen-therapie im Wachstumsalter den physiologischen Altersverlauf des Enzyms beeinflußt, wäre es notwendig, bei einem vergleichbaren unbehandelten Mädchenkollektiv das Verhalten der Alkalischen Phosphatase in gleichem Zeitraum zu untersuchen und mit den Ergebnissen der wegen Großwuchs behandelten Patientinnen zu vergleichen.

Aus den im Kapitel III, Punkt 4 erwähnten Gründen war solches Vorgehen in Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht möglich.

Bei dem Versuch, die Frage dennoch zu beantworten, wurde ein grober Vergleich der AP-Verläufe während der hormonellen Großwuchsbehandlung mit den aus der Literatur bekannten Studien durchgeführt.

Da die Meßmethodik, -genauigkeit und die verwendeten Einheiten je nach Autor verschieden sind, war es nicht möglich, die absoluten AP-Werte miteinander zu vergleichen.

Bei der Annahme der Konstanz der einmal verwendeten Meßmethode durch den jeweiligen Autor scheint es aber für den groben Vergleich möglich, den Abfall der relativen AP-Werte (%) zu vergleichen.

Alle Autoren geben an (siehe Kapitel I, Punkt 3.3), daß die hohen AP-Spiegeln in der Kindheit ihren Gipfel während der Pubertät erreichen.

Je nach Autor findet der Pubertätsgipfel der AP-Aktivität bei Mädchen zwischen dem 9. und dem 12,5 Lebensjahr statt.

Nach dem Erreichen des pubertären Aktivitätsmaximums fallen die AP-Werte innerhalb der folgenden 5 bis 10 Jahre (60 bis 120 Monate) allmählich auf die Erwachsenenwerte ab, die im Mittel zwischen 21% und 35% des AP-Gipfels betragen (2, 5, 7, 11, 22, 33, 43).

Der Pubertätsgipfel der Alkalischen Phosphatase wurde bei den 17 behandelten Mädchen wegen ihres Alters beim Therapiebeginn (10,5 bis 14,5 Jahre, Mittelwert 12,7 Jahre) höchstwahrscheinlich schon überschritten. Man kann annehmen, daß bei diesen Patientinnen die Ausgangsspiegeln des Enzyms beim Therapieanfang niedrigere Werte aufweisen als die AP-Werte des schon überschrittenen Pubertätsmaximums. Trotzdem fielen die relativen Enzymwerte ($=AP_E/AP_A(\%)$) auf 20,8% bis 57% (Mittelwert 34,6%, Standardabweichung=11,0%) ihrer Ausgangsaktivitäten ab. Dieser AP-Abfall erfolgte während einer Therapiedauer von 12,5 bis 29 Monaten.

Bei den meisten (14 von 17) behandelten Mädchen lagen die AP-Werte nach 17 bis 29 Monaten Therapiedauer in einem Bereich von 20,8% bis 39% (Mittelwert 30,4%, Standardabweichung 6,1%). Dieser Aktivitätsabfall wäre mit der physiologisch innerhalb von 60 bis 120 Monaten erfolgten Aktivitätsabnahme vergleichbar.

In den Querschnittsuntersuchungen (2, 5, 7, 11, 22, 33, 43) fällt die AP-Aktivität nach dem Eintritt der Pubertät bei unbehandelten Mädchen um 0,75 bis 1,1% pro Monat (je nach Studie) ab; der mittlere Abfall der relativen AP-Werte pro Zeiteinheit betrug dagegen bei den wegen Großwuchs behandelten Patientinnen zwischen 2,6% und 4,4% pro Monat, in der ersten Behandlungshälfte sogar zwischen 3,6 und 9,9% pro Monat.

2. Serumspiegel der Alkalischen Phosphatase während der Hochwuchstherapie bei Mädchen als Hinweis für den Zeitpunkt des Therapieabschlusses.

Wie schon vorher gezeigt wurde, ist die Alkalische Phosphatase am Ende der Therapie auf ca 20% bis 57% des AP-Wertes am Therapieanfang gesunken, wobei in den meisten (14 von 17) Fällen die Endaktivität sich in dem Bereich von ca 20% bis 40% der Anfangsaktivität (Mittelwert 30,4%) bewegte.

Die Spannweite von ca 20% bis 57% des Anfangswertes ist zwar groß; im Zusammenhang mit den bisher verwendeten Abschlußkriterien könnte sie aber den Zeitpunkt, zu dem die Therapie abgebrochen werden kann, genauer bestimmen lassen.

Da der meist vertretene (bei 82% der Mädchen) Bereich am Therapieende zwischen 20 und 40% des Anfangswertes liegt, kann man annehmen, daß gerade dieser engere Bereich für den Zeitpunkt des Therapieabschlusses maßgebend ist, insbesondere bei den Patientinnen, die beim Therapieanfang jünger als 13 Jahre sind (siehe Abb. 10).

Bei allen Patientinnen, die das 13 Lebensjahr beim Behandlungsbeginn nicht überschritten hatten, lagen die relativen AP-Endwerte innerhalb des Bereiches von 20 bis 40% des AP-Anfangswertes (10 Fälle).

Aber auch bei der Hälfte der Patientinnen, die beim Behandlungsbeginn älter als 13 Jahre waren, haben die AP-Endwerte (%) diesen Bereich nicht überschritten (4 Fälle).

Die drei übrigen Patientinnen, bei denen die relativen AP-Endwerte zwischen 52% und 57% lagen, waren beim Therapieanfang 13 und mehr

Jahre alt. Im Mittel haben sie auch höheres Knochenalter bei Therapieanfang (12,9 Jahre) und kürzere Therapiedauer (12,5 bis 17 Monate) als die übrigen 14 Mädchen, die niedrigere relative AP-Endwerte aufweisen (mittleres Knochenalter: 12,3 Jahre; Therapiedauer zwischen 17,5 und 29 Monaten).

Möglicherweise war bei diesen drei Mädchen die kürzere Therapiedauer und der höhere relative AP-Endwert eine Folge ihres höheren Lebensalters bei Therapiebeginn. Diese Mädchen haben vermutlich ihren Pubertätsgipfel der Alkalischen Phosphatase schon längere Zeit vor dem Therapiebeginn als die übrigen 14 Patientinnen überschritten. Ihre Enzymausgangsspiegel bei Behandlungsanfang befanden sich deswegen wahrscheinlich weiter entfernt vom Maximalwert des Enzyms auf dem absteigenden Ast des physiologischen Alterverlaufes der Alkalischen Phosphatase.

Da also das Lebensalter der Patientinnen von mehr als 13 Jahren beim Therapieanfang möglicherweise einen Einfluß auf den relativen Enzymwert am Therapieende hat, sollte man ihm bei Verwendung der relativen AP-Werte als zusätzlichen Abschlußparameter berücksichtigen.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß im Zusammenhang mit den anderen Kriterien für den Zeitpunkt des Behandlungsabschlusses (siehe Kapitel II) der relative Wert der Alkalischen Phosphatase als zusätzlicher Abschlußparameter verwendet werden kann. Dieses zusätzliche Abschlußkriterium ist relativ unbelastend (in Rahmen der routinemäßigen Blutentnahmen zur Kontrolle sonstiger Blutwerte), billiger als die röntgenologische Knochenalterbestimmung und möglicherweise nicht weniger zuverlässig als die bisher verwendeten Abschlußkriterien.

Unter Berücksichtigung der anderen Abschlußkriterien und des Lebensalters der Patientinnen bei Behandlungsbeginn kann man bei der Zuhilfenahme der relativen AP-Werte als ein zusätzliches Kriterium für den Therapieabschluß die Therapiebeendigung überlegen, wenn die Alkalische Phosphatase auf den Wert nahe 40% der Ausgangsaktivität absinkt. Bei Enzymspiegeln um 20 % des Anfangswertes kann man die Hochwuchsbehandlung bei Mädchen mit großer Wahrscheinlichkeit abschließen.

3. Verhalten der Alkalischen Phosphatase nach dem Abbruch der hormonellen Großwuchstherapie bei Mädchen

Das Verhalten der Alkalischen Phosphatase nach Beendigung der Behandlung wurde aufgrund der Daten von 20 behandelten Mädchen durchgeführt, bei denen vor, bei und einige Monate nach Therapieende die Aktivität des Enzyms kontrolliert wurde.

Die Ergebnisse sind der Tabelle IV zu entnehmen.

In der Zusammenstellung der individuellen Verläufe der absoluten Werte der Alkalischen Phosphatase bezüglich des Zeitpunktes des Therapieendes (Abb.12) zeigt sich die regelmäßig abnehmende Tendenz des Enzyms vor dem Therapieende, das Minimum der AP-Aktivität zum Zeitpunkt des Therapieendes und die regelmäßig ansteigende Tendenz der Enzymaktivität nach dem Absetzen der hochdosierten Östrogene.

Am Ende der Therapie befanden sich die absoluten AP-Werte in dem Bereich von 78 bis 238 IU/L; 1 bis 9 Monate nach dem Therapieabschluß in dem Bereich von 110 bis 337 IU/L.

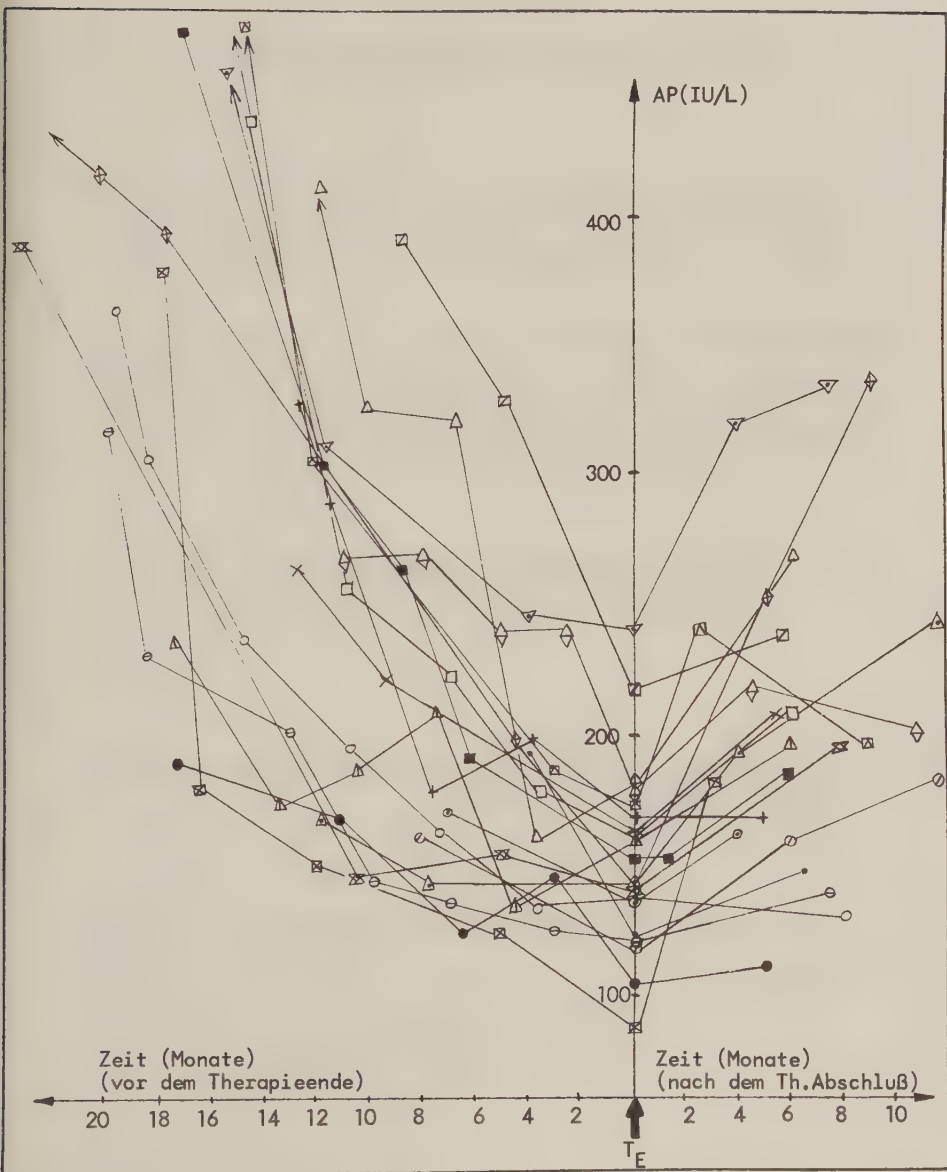
Nur bei zwei von 20 Mädchen sah man eine unveränderte oder minimal niedrigere Alkalische Phosphatase im Vergleich mit dem AP-Wert zum Zeitpunkt des Therapieabschlusses.

Nachdem die Enzymspiegel unter der Östrogengabe bei allen Patientinnen abfielen, unterstützt der Wiederanstieg der Alkalischen Serum-Phosphatase nach dem Therapieabbruch die Vermutung, daß die hochdosierte Östrogengabe die AP-Aktivität im Serum senkt.

Tabelle IV: Verhalten der Alkalischen Phosphatase nach dem Abbruch der Großwuchsbehandlung bei 20 Mädchen

Spalte							
1	2	3	4	5	6	7	8
Nr.	Symbol	Initiale/ Geb.Datum	letzter AP-Wert (IU/l)	Zeitpunkt d. letzten AP-Messung (Mo)	AP-Wert (IU/l) am T _E	AP-Wert (IU/l)	Zeitpunkt der AP- Messung (Mo)
			vor d. Th.Ende			nach d. Th. Ende	
1	⊙	BA(03.05.67)	168	7	133	160	4
2	⊖	JA(03.07.69)	121	3	119	139	7
3	⊠	JH(05.04.69)	186	3	170	239	2
4	⊗	KA(08.03.68)	151	5	137	196	8
5	⊙	KM(07.03.70)	158	6	119	158	6
6	⊠	KU(31.01.69)	325	5	216	236	5
7	⊗	LS(23.02.70)	121	6	78	180	3
8	■	LH(15.02.69)	189	6	151	151(182)	1(6)
9	+	MM(16.12.69)	196	4	169	167	5
10	Δ	MT(01.06.70)	133(207)	4(7)	157	175	6
11	Δ	RM(06.09.67)	140(165)	8(12)	140	191	4
12	•	SA(16.06.68)	194	4	121	146	7
13	×	SC(19.06.70)	191	4	162	207	5
14	○	SC(20.05.70)	133(160)	4(7)	135	128	8
15	□	GJ(29.07.71)	176	3	160	211	6
16	▽	ST(09.08.69)	242	5	238	318(333)	4(7)
17	●	SC(04.09.70)	142	3	104	110	5
18	◆	SK(09.07.70)	194	4	140	252(337)	5(9)
19	◆	SS(04.05.72)	239	2	175	216	4
20	△	SJ(29.06.70)	157(320)	4(7)	169	270	6

Abb. 12: Verhalten der Alkalischen Phosphatase im Bezug
auf den Zeitpunkt des Therapieabschlusses
der hormonellen Großwuchstherapie



4. Nebenfunde

4.1. Höhe der AP-Spiegeln bei großwüchsigen Mädchen

Die Höhe der absoluten Spiegel der Alkalischen Phosphatase lag bei allen hochwüchsigen Patientinnen am Anfang und zu jeder Zeit der Behandlung innerhalb des Normbereiches für die normalwüchsigen Mädchen gleicher Altersgruppe.

Diese Beobachtung stimmt mit der Vermutung von Joseph (16) überein, daß die Enzymwerte nicht mit normalem oder anormalem Wachstumsverlauf in Verbindung stehen und daß sie wahrscheinlich nicht auf die Abweichungen im Wachstumsverlauf hinweisen können.

4.2. Einfluß der hochdosierten Hormontherapie auf die Körpergröße, Knochenalter und Leberwerte

a) Die mittlere Einsparung an Körpergröße bei den wegen Hochwuchs behandelten Mädchen betrug 6,6 cm.

Allerdings wuchsen die meisten Mädchen nach dem Behandlungsabschluß um einige Millimeter nach.

b) Der mittlere Anstieg der Skelettossifikation betrug 1,5 Jahre/
1 Jahr

c) Leberwerte: während der Großwuchsbehandlung lagen die Leberwerte im Normbereich.

Nur bei einem der 17 behandelten Mädchen trat eine einmalige leichte Erhöhung der Transaminasen auf (GOT=31,3; GPT=50,1), die sich aber noch im Laufe der Behandlung normalisierte.

4.3. Nebenwirkungen der Hochwuchstherapie

Wie auch in den anderen Studien der Großwuchsbehandlung traten auch bei den in der Haunerschen Kinderklinik wegen Hochwuchs behandelten Mädchen kaum Nebenwirkungen auf. Einige Patientinnen klagten über vorübergehende Übelkeit und Kopfschmerzen, drei von ihnen über Wadenkrämpfe, zwei über orthostatische Beschwerden, eines über Freßsucht, zwei über Müdigkeit und Schlafstörungen. Fast immer kam es zu einer beträchtlichen Gewichtszunahme (50). Ernstere Nebenwirkungen wurden während der Behandlung nicht beobachtet.

4.4. Bestimmung des Knochenalters während der Großwuchsbehandlung

Die kürzeste Therapiedauer betrug 12,5 Monate.

Aus dieser kürzesten Therapiedauer der Hochwuchstherapie ergibt sich, daß abgesehen von der bei jedem hochwüchsigen Mädchen am Anfang der Behandlung durchgeführten Knochenalterbestimmung eine weitere Röntgenuntersuchung der Hand in den ersten zwölf

Behandlungsmonaten nicht notwendig ist.

Diese Regel wurde während der Behandlung meistens eingehalten; bei den 17 behandelten Patientinnen wurden nur vier von insgesamt 47 Röntgenuntersuchungen vor Ablauf der ersten 12 Therapiemonate durchgeführt, wobei eine der vier Röntgenaufnahmen als eine Abschlußuntersuchung durchgeführt wurde.

V. DISKUSSION

Der Vergleich des AP-Verlaufes unter der hochdosierten Östrogenbehandlung des Großwuchses mit dem physiologischen Altersverlauf des Enzyms (Kapitel I, Punkt 4) legt die Vermutung nahe, daß die hochdosierte Östrogengabe bei Mädchen im Wachstumsalter den mittleren relativen AP-Abfall beschleunigt, stärker in der ersten Behandlungshälfte als in der folgenden. Dadurch erreichen die Östrogenbehandelten Patientinnen die Erwachsenenwerte des Enzyms (die etwa ein Drittel der AP-Aktivität bei Kindern und Jugendlichen betragen (17)) schneller als die unbehandelten normalwüchsigen Mädchen.

Der Wiederanstieg der Alkalischen Serum-Phosphatase nach Wegfall der unphysiologisch hohen Hormongaben bei wachsenden Mädchen belegt weiterhin, daß die hochdosierten Östrogene den Serum-Spiegel der Alkalischen Phosphatase senken.

Diese Vermutung stimmt mit den Ergebnissen von Herberth (15) und Christiansen (6) (siehe Kapitel I, Punkt 3.5) über den Östrogeneinfluß auf die Alkalische Phosphatase bei Frauen höheren Lebensalters überein.

Welches Isoenzym der Alkalischen Phosphatase an dem Aktivitätsabfall während der Therapie und an dem Anstieg nach dem Absetzen der Hormone besonders stark beteiligt war, für wie lange die Enzymaktivität nach dem Therapieabschluß angestiegen ist und ob dieser Anstieg eine Art von Rebound-Effekt oder eine andere Reaktionsart bedeutet, war in Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit nicht möglich zu klären.

Man kann vermuten, daß die hohen Östrogengaben im Wachstumsalter bei Mädchen die Osteoblastentätigkeit und die damit verbundene Ausschüttung des Knochenisoenzym in den Kreislauf hemmen.

Es ist deswegen wahrscheinlich, daß insbesondere das Knochenisoenzym an dem Abfall der AP-Aktivität während der Behandlung bzw. dem Anstieg nach dem Abbruch besonders stark beteiligt ist.

Da aber während der Behandlung das Knochenisoenzym der Gesamtaktivität der Alkalischen Phosphatase nicht getrennt gemessen wurde, konnte diese Vermutung nicht geprüft werden.

VI. PRAKTISCHE ANWENDUNG DER ERGEBNISSE DER VORLIEGENDEN ARBEIT

1. Alkalische Phosphatase als Abschlußkriterium der Hochwuchs- therapie bei Mädchen

Sobald der Spiegel der Alkalischen Serum-Phosphatase einen relativen Wert von 40% der Anfangsaktivität unterschritten hat, kann man unter Berücksichtigung der bisher verwendeten Abschlußkriterien und des Lebensalters der Patientin bei Behandlungsbeginn, die Therapiebeendigung überlegen. Bei Enzymspiegeln um 20% des AP-Anfangswertes kann man die Großwuchsbehandlung mit großer Wahrscheinlichkeit abschließen.

2. Reduzierung der Röntgenuntersuchungen der Hand während der hormonellen Hochwuchsbehandlung bei Mädchen

Während der Großwuchsbehandlung sind eigentlich nur zwei Röntgenuntersuchungen der Hand notwendig:

- am Therapieanfang für die Bestimmung des Knochenalters und der voraussichtlichen Körperendgröße
- am Therapieende zur Bestätigung des Erreichens des Knochenalters von 15 und mehr Jahren und des Epiphysenschlusses.

Bei den meisten Patientinnen wurden jedoch mehr Röntgenaufnahmen gemacht, die, falls kein anderes wissenschaftliches Interesse an der Bestimmung des aktuellen Knochenalters besteht,

durch folgende Richtlinien reduziert werden können:

- a) Berücksichtigung der Wachstumsgeschwindigkeit: 10 von den dreizehn "zusätzlichen" Aufnahmen der Hand bei den 17 behandelten Mädchen wurden bei Wachstumsgeschwindigkeiten von weit über 0,5 cm/6 Monate durchgeführt. Röntgenaufnahmen, die der alleinigen Bestimmung vom Knochenalter dienen sollen, erübrigen sich bei so hohen Wachstumsgeschwindigkeiten, da in solchen Fällen das Erreichen von fortgeschrittenem Knochenalter und Epiphysenschluß (als Abschlußkriterium der Behandlung) unwahrscheinlich sind.
- b) Berücksichtigung der Therapiedauer: in den ersten 12 Therapie-monaten ist eine röntgenologische Knochenalterbestimmung nicht notwendig (siehe Kapitel IV , Punkt 4.4).
- c) Berücksichtigung der relativen AP-Werte während der Therapie: bei aktuellem AP-Wert(%) während der Großwuchsbehandlung von über 60 (oder besser von über 40%) des Anfangswertes kann man von einer röntgenologischen Knochenalterbestimmung Abstand nehmen. Erst ab den aktuellen AP-Werten(%) unter 60% (oder besser unter 40%) und praktischem Wachstumsstillstand soll man das Knochenalter röntgenologisch bestimmen.

Die zusätzliche Anwendung der relativen AP-Werte als Abschlußkriterium kann also eventuell die Zahl der für die Knochenalterbestimmung notwendigen Röntgenuntersuchungen verringern.

Bei Berücksichtigung der oben genannten Größen könnten bei den 17 wegen Hochwuchs behandelten Mädchen 13 von insgesamt 47 durchgeführten Röntgenaufnahmen der Hand (also 28 %) eingespart werden.

Man kann folgende Reihenfolge der Abschlußkriterien für die Beendigung der hormonellen Großwuchstherapie bei Mädchen nach der Einfachheit, nach den geringsten Kosten und der Zuverlässigkeit vorschlagen:

1. Praktischer Wachstumsstillstand (Wachstumsrate $< 0,5 \text{ cm}/0,5 \text{ Jahr}$)
2. Der relative Wert der Alkalischen Phosphatase gleich oder kleiner als 40% des AP-Anfangwertes; allerdings sollte man das Alter der Patientin beim Therapieanfang berücksichtigen, da dieses einen Einfluß auf die relativen AP-Werte(%) am Therapieende haben kann (siehe Kapitel IV , Punkt 2).
3. Röntgenologisch bestimmtes Knochenalter $\geq 15 \text{ Jahre}$, Epiphysenfugen geschlossen (Röntgenuntersuchung nicht vor dem 12. Therapiemonat und nicht bei $\text{AP}(\%) > 60\%$ oder besser 40% des AP-Ausgangswertes!).

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 17 wegen familiären Hochwuchs mit hochdosierten Östrogengaben behandelten Mädchen wurde während der Therapie eine stärkere als die aus der Literatur bekannte physiologisch bedingte Abnahme der Alkalischen Phosphatase beobachtet.

Nach dem Absinken der AP-Spiegeln während der Großwuchsbehandlung wurde bei 18 von 20 behandelten Patientinnen ein Wiederanstieg der Enzymaktivität nach dem Absetzen der hochdosierten Östrogene festgestellt.

Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, daß die hochdosierten Östrogene im Wachstumsalter die Osteoblastentätigkeit und die damit verbundene Ausschüttung der von ihnen gebildeten Alkalischen Phosphatase hemmen und daß nach dem Absetzen der exogenen Hormongaben es zu einer reaktiven Erhöhung dieses Enzyms im Serum kommt.

Bei 17 behandelten Patientinnen betrug die Aktivität der Alkalischen Phosphatase nach Therapiedauer von 12,5 bis 29 Monaten ca. 20 bis 57% der Aktivität am Therapieanfang.

Bei 14 von diesen Mädchen lag die Endaktivität in dem Bereich von 20,8 bis 39,0% (Mittelwert 30,4%) der Ausgangsaktivität des Enzyms, also ungefähr in dem Bereich, den die unbehandelten Mädchen 5 bis 10 Jahre nach dem Pubertätsgipfel der Enzymspiegeln als Erwachsenenwerte erreichen. Die 3 Mädchen, bei welchen die Alkalische Phosphatase am Therapieende über 40% des Ausgangsspiegels lag, hatten alle bei Therapiebeginn das 13. Lebensjahr überschritten.

Zusammen mit den bisher verwendeten Abschlußkriterien gibt die Bestimmung der Alkalischen Phosphatase eine zusätzliche Information für den Zeitpunkt der möglichen Beendigung der Großwuchsbehandlung.

Die Verwendung der relativen AP-Werte als einen zusätzlichen Parameter für den Zeitpunkt des Therapieabschlusses bei der Hochwuchsbehandlung von Mädchen bietet folgende Vorteile:

- relativ unbelastend, deswegen häufiger als die röntgenologische Knochenaltersbestimmung verwendbar
- eventuelle Reduktion der Röntgenbelastung der Patientinnen durch weniger Röntgenaufnahmen
- die AP-Werte sind noch am gleichen Tag bekannt und leicht interpretierbar
- billiger als die Röntgenuntersuchung .

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BAYLEY, N., PINNEAU, S.R.:
Tables for predicting adult height from skeletal age,
revised for use with the Greulich-Pyle hand standards
J. Pediat. 40 (1952), 423
2. BENNET, D.L. et al.:
The relationship of serum alkaline phosphatase concentrations to sex maturity ratings in adolescents
J. of Pediatrics 88 (1976), 663-6
3. BIERICH, J.R.:
Estrogen treatment of girls with constitutional tall stature
Pediatrics 62 (1978), 1196-1201
4. BUTENANDT, O.:
Die Berechnung der endgültigen Körpergröße
Pädiat. Prax. 14 (1974), 1-2
5. CHERIAN, A.G., HILL, J.G.:
Age dependence of serum enzymatic activities (alkaline phosphatase, aspartate, aminotransferase, and creatin kinase) in healthy children and adolescents
Am. J. Clin. Pathol. 70/5 (1978), 783-9
6. CHRISTIANSEN, C., CHRISTIANSEN, M.S., LARSEN, N.E.:
Pathophysiological mechanisms of estrogen.
on bone metabolism. Dose-Response relationship in early postmenopausal women
J. of Clin. Endocrinology and metabolism, 55/6 (1982)

7. CLARK, L.C., BECK, E.:
 Plasma alkaline phosphatase activity
 I. Normative data for growing children
 J. Pediatr. 36, 335 (1950)

8. CONTE, F.A., GRUMBACH, M.M.:
 Estrogen use in children and adolescents: A survey
 Pediatrics 62 (1978), 1091-1097

9. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ENDOKRINOLOGIE, Kommission
 Steroidtoxikologie:
 Östrogenbehandlung hochwüchsiger Mädchen
 Arbeitssitzung 7.11.1981, Münster

10. FANCONI
 Lehrbuch der Pädiatrie
 Schwabe & CO, Basel, 1972

11. FLEISHER, G.A., EICKELBERG, E.S., ELVEBACK, L.R.:
 Alkaline phosphatase activity in the plasma of children
 and adolescents.
 Clin. Chem. 23/3 (1977), 469-72

12. GEIGY:
 Wissenschaftliche Tabellen der Documenta Geigy
 J.R.Geigy S.A. Basle, 1960

13. GOLDZIEHER, M.A.:
 Treatment of excessive growth in adolescent female
 J. Clin. Endocr. 16 (1956), 249

14. GREULICH, W.W., PYLE, S.J.:
 Radiographic atlas of skeletal development of the hand
 and wrist.
 2nd Edition, Stanford Univ. Press, Stanford/Calif. 1959

15. HERBETH, B., BAGREL, A., DALO, B., SIEST, G., LECLERC, J.,
and RAUBER, G.:
Influence of oral contraceptives of differing dosages on
on α -1-antitripsin, γ -glutamyltransferase and alkaline
phosphatase
Clin. Chem. 112(3) (1981), 293-9

16. JOSEPH, M.V., JOHN, T.K.:
Serum alkaline phosphatase values in South Indian
children in relation to age, sex maturity and growth
pattern
India Pediatr. 15/1 (1975), 45-50

17. KANTERO, R.L., WIDE, L., WIDHOLM, O.:
Endocrine changes before and after the menarche.
II. Serum levels of growth hormone and alkaline phosphatase,
and urinary excretion of 17-Ketosteroids and 17-hydroxy-
corticosteroids.
Acta Obstet. Gynaecol. Scand. 54/1 (1975), 1-8

18. KATTWINKEL, J., TAUSING, L.M., STATLAND, B.E., VERTER, J.I.:
The effects of age on alkaline phosphatase and other
serologic liver function tests in normal subjects
and patients with cystic fibrosis
J. Pediatr. 82 (1973), 234-242

19. KLITTICH, L., LEHR, H.J., SCHMIDT-ELMENDORFF, H., STEYER, M.:
Beeinflussung des Größenwachstums großwüchsiger Mädchen
durch Östrogentherapie
Geburtsh. u. Frauenheilk. 38 (1978), 831-39

20. KNORR, D.:
Behandlungsmöglichkeiten bei übermäßigem Längenwachstum
Pädiatrische Praxis, 13 (1973/74), 557

21. KNORR, D., BIDLINGMAIER, F.:
Estrogens; physiological and clinical aspects.
Pediatric and adolescent Endocrinology 4 (1978)

22. KOWALEWSKI, K.:
Effects of Steroids on bone formation
International Symposium on Protein Metabolism
Berlin 1962, 233-262

23. KRABBE, S., CHRISTIANSEN, C., RØDBRO, P., TRANSBØL, I.:
Pubertal growth as reflected by simultaneous changes
in bone mineral content and serum alkaline phosphatase
Acta Paediatr. Scand. 69 (1980), 49-52

24. KRABBE, S., CHRISTIANSEN, C., RØDBRO, P., TRANSBØL, I.:
Effect of puberty on rates of bone growth and mineralisation
Archives of Disease in Childhood 54 (1979), 950-3

25. LANGENLAND, N.:
The influence of oestrogen on bone Metabolism
Arch. Orthop. Traumat. Surg. 92 (1978), 149-52

26. POSEN, S.:
Alkaline Phosphatase
Ann. Int. Med. 67/1 (1967), 183-203

27. PUTTKAMER, K., BIERICH, J.R., BRUGGER, F., HIRCHE, W.,
SCHÖNBERG, D.:
Östrogentherapie bei Mädchen mit konstitutionellem Hochwuchs
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 983-88

28. RAGER, K.:
Behandlung von hochwüchsigen Mädchen und Knaben
mit hormoneller Wachstumsbremsung
Klinikerarzt 7 (1978), 219-27

29. RATH, F.:
Reduzierung der endgültigen Körpergröße bei einem
großwüchsigen Mädchen
Pädiatrie und Pädologie 6 (1971), 297-303

30. RICHTERICH, R., COLOMBO, J.P.:
Klinische Chemie
Karger Verlag, Basel, 4. Aufl. 1978
31. ROUND, J.M., BUTCHER, S., STEELE, R.:
Changes in plasma inorganic phosphorus and alkaline
phosphatase activity during the adolescent growth spurt
Annals of Human Biology 6/2 (1979), 129-36
32. ROUND, J.M.:
Changes in plasma urate, creatinine, alkaline phosphatase
and the 24hour excretion of hydroxyproline during sexual
maturation in adolescents
Annals of Human Biology 7/1 (1980), 83-88
33. ROUND, J.M.:
Plasma calcium, magnesium, phosphorus and alkaline
phosphatase levels in normal british schoolchildren
British Medical Journal, 1973,3,137-140
34. SALZ, J.L.:
Serum alkaline phosphatase activity during adolescence
J. Pediatr. 82 (1973), 536-7
35. SCHOEN, E.J., SOLOMON, J.L., WARNER, O., WINGERD, J.:
Estrogen treatment of tall girls
Am. J. Dis. Child. 125 (1973)
36. SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973
37. STOLECKE, H.:
Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters
Springerverlag, Berlin, 1982

38. STOLECKE, H.:
Sexualhormonbehandlung zur Bremsung übermäßigen
Längenwachstums junger Mädchen
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 1002-8
39. TANNER, J.M., FALKNER, F.:
Human growth. 2. Postnatal growth.
Baillière Tindall, London, 1978
40. TANNER, J.M., WHITEHOUSE, R.H., TAKAISHI, M.:
Standarts from birth to maturity for height, weight,
height velocity and weight velocity: British children 1965
Arch. Dis. Childh. 41, (1966)
41. THEOPOLD, W., KESTING, H., SCHULTE-NICKELL, I.:
Über die Knochenphosphatase
Zeitschrift für Kinderheilkunde 78 (1956), 543-9
42. TIETZE, H.U., SCHWARZ, R.H.:
Hormonelle Behandlung zur Bremsung des Längenwachstums
beim konstitutionellen Großwuchs
Medizin 5, 13/14 (1977), 1623-9
43. VERMEHREN, E.:
Variationen im Phosphatasegehalt im Anschluß
an die verschiedenen Lebensalter
Acta med. scand. 100 (1939)
44. WETTENHALL, H., ROCHE, A.:
Tall girls assessment and management.
Aust. Pediat. J. 1 (1965), 210

45. WETTENHALL, H., CAHILL, C., ROCHE, A.:
Tall girls. A survey of 15 years management and treatment
J. Pediat. 86 (1975), 602
46. WIEDEMANN, E., SCHWARTZ, E.:
Suppression of growth hormones dependent human serum
sulphation factor by estrogen.
J. Clin. Endocr. 34 (1972), 51
47. WHITELOW, M.J., FOSTER, T.N.:
Treatment of excessive height in girls
J. Pediatrics 61 (1962), 4:566
48. WINKEL, P., STATLAND, B.E.:
Correlation of selected serum constituents:
2. Consistency of intra-individual correlation values,
means, and variances during four months
Clin. Chem. 22/11 (1976), 1855-61
49. ZACHMANN, M., FERRANDEZ, A., MÜRSET, G., PRADER, A.:
Estrogen treatment of excessively tall girl
Helv. paediatr. Acta 30 (1975), 11-30
50. ZACHMANN, M., ATARES, M., PRADER, A.:
Estrogen-induced weight gain cannot be predicted
in individuals
Klin. Wochenschr. (1986) 64:623-624

Maria Grazyna Oberleitner
Bahnhofstr. 42
8038 Gröbenzell

LEBENS LAUF

- Geboren: 28.11.1950 in Kowalewo, Polen, als Tochter von
Janina Grędzińska (geb. Chmielewska), Lehrerin
und Zbigniew Grędziński, Jurist
- Schulen: 1957-1964 Volksschule in Warschau
1964-1968 Oberschule in Warschau
- Studium: 1968-1974 Technische Universität Warschau, Fakultät
Feinmechanik, Spezialisierung: Elektronische
Apparatur für die Medizin.
Abschluß als Diplomingenieur
1976-1977 Aufbaustudium (Spezialisationssemester)
an der Technischen Universität München,
Fachbereich Elektrotechnik, Spezialisierung:
Kybernetik
WS77-WS84 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität in München.
Abschluß im April 85
- Familie: 1977 1. Eheschließung mit dem Österreicher
Athanasios Ikonomou
1979 Ehescheidung
1981 2. Eheschließung mit dem deutschen Staats-
bürger Eckart Oberleitner
1982 Geburt unseres Sohnes Toni Sebastian
1983 Geburt unserer Tochter Maja Dorota
- Arbeit: 1974-1975 Arbeit im Forschungs- und Entwicklungszentrum
der Medizinischen Technik (ORMED) in Warschau
als Diplomingenieur
1975-1978 Studentenjobs zwecks Studienfinanzierung
1978-1980 Programmierarbeiten als Werkstudentin in der
Gesellschaft für Reaktorsicherheit
in Garching bei München zwecks Studienfinan-
zierung

